



***Analiza kliniczna dla produktu
leczniczego Miofree® (siarczan
atropiny) stosowanego w celu
zahamowania rozwoju
krótkowzroczności
u dzieci i młodzieży (6-18 lat)***

Luty 2026

Wersja 1.0

Analizę przeprowadzono na zlecenie:

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19,

83-200 Starogard Gdański

Wykonawca opracowania:

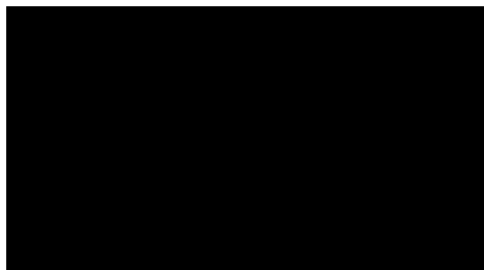
EconMed Europe Sp. z o.o.

ul. Królewska 21

32-087 Wola Zachariaszowska

www.econmed.eu

Autorzy:



Data zakończenia opracowania:

Luty 2026

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów

Spis treści

1.	Streszczenie	6
2.	Cel analizy	9
3.	Metodyka	10
3.1.	Schemat przeprowadzenia analizy	10
3.2.	Pytanie kliniczne	10
3.3.	Wyszukiwanie i źródła danych	13
3.3.1.	Badania wtórne	13
3.3.2.	Badania pierwotne	13
3.4.	Selekcja badań	14
3.5.	Ekstrakcja danych	14
3.6.	Ocena jakości badań	14
3.6.1.	Badania wtórne	14
3.6.2.	Badania pierwotne	16
3.7.	Analiza statystyczna	17
3.8.	Synteza danych	18
4.	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	19
4.1.	Charakterystyka badań	19
4.2.	Kluczowe wyniki	21
4.2.1.	Progresja krótkowzroczności (SER)	22
4.2.2.	Wydłużenie osiowe gałki ocznej (AL)	22
4.2.3.	Efekt odbicia (rebound)	23
4.2.4.	Zdarzenia niepożądane (AEs)	24
4.2.5.	Wpływ pochodzenia etnicznego na wyniki leczenia	25
5.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	27
5.1.	Analiza główna	30
5.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej	30
5.2.1.	Metodologia	30
5.2.2.	Populacja	33
5.3.	Ocena progresji miopii - wyniki zmiany SER względem baseline	35
5.3.1.	Metodyka metaanalizy wyników SER	36
5.3.2.	Metaanaliza wyników SER populacji zachodniej	37

5.3.3.	Metaanaliza wyników SER całej populacji	38
5.4.	Ocena progresji miopii – wyniki zmiany AL względem baseline	39
5.4.1.	Metodyka metaanalizy wyników AL	40
5.4.2.	Metaanaliza wyników AL populacji zachodniej	41
5.4.3.	Metaanaliza wyników AL całej populacji	41
5.5.	Ocena bezpieczeństwa stosowania atropiny 0,01%	42
5.6.	Ocena zmiany jakości życia podczas stosowania atropiny 0,01%	44
6.	Analiza dodatkowa	46
6.1.	Badanie RCT bez grupy kontrolnej – ATOM2 i jego kontynuacja, ATLAS	46
6.2.	Efekt odbicia (rebound) po zakończeniu leczenia atropiną	51
6.3.	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)	52
6.4.	Inne	53
7.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	55
8.	Dyskusja	57
9.	Ograniczenia	60
10.	Wnioski	62
11.	Załączniki	63
11.1.	Strategie wyszukiwania	63
11.2.	Diagram PRISMA	65
11.3.	Publikacje odrzucone na etapie czytania pełnych tekstów	65
11.4.	Ocena wiarygodności badań	71
11.5.	Charakterystyka punktów końcowych	98
11.6.	Formularze ekstrakcji danych	100
12.	Bibliografia	101
13.	Spis tabel i rysunków	106

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AMSTAR	Narzędzie oceny jakości systematycznych przeglądów literatury (ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATOM 1 ATOM 2	Badanie terapii atropinowej ograniczającej krótkowzroczność (ang. <i>Atropine for the Treatment of Myopia</i>)
AL	Długość osiowa gałki ocznej (ang. <i>axial length</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
D	Dioptrie
HAL	Soczewki wysoce asferyczne (ang. <i>highly aspherical lenslets</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IOP	Ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>)
OK	Ortokeratologia (ang. <i>orthokeratology</i>)
OL	Oko lewe (ang. <i>left eye</i>)
OP	Oko prawe (ang. <i>right eye</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
MeSH	Hasła tematyczne w bazie danych medycznych (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
N	Liczba uczestników w badaniu
PICOS	Schemat oceny badań klinicznych: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PRISMA	Diagram przepływu publikacji w trakcie przeglądu systematycznego literatury (ang. <i>preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>)
RCT	Randomizowane, kontrolowane badanie (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RLT	Terapia światłem czerwonym (ang. <i>Red Light Therapy</i>)
RWD	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
SD	Odchylenia standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Ekwiwalent sferyczny (ang. <i>spherical equivalent</i>)
SEr	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SER	Ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. <i>spherical equivalent refraction</i>)
SLR	Przegląd systematyczny literatury (ang. <i>systematic literature review</i>)
QD	Raz dziennie (ang. <i>once daily</i>)
VR-QoL	Jakość życia związana z widzeniem (ang. <i>Vision-related quality of life</i>)
WMD	Ważona różnica średnich (ang. <i>weighted mean difference</i>)

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej (AKL) jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Miofree® (Atropini sulfas) podawanego w celu zahamowania progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Polpharma S.A.

Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach systematycznego przeglądu literatury zgodnie z wytycznymi dotyczącymi Oceny Technologii Medycznych oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania”). Pytanie kliniczne zostało sformułowane zgodnie z metodyką PICOS:

Populacja: Dzieci i młodzież od 6 do 18 roku życia z krótkowzrocznością;

Interwencja: Miofree®, substancja czynna: Atropini sulfas. niskodawkowe krople do oczu z atropiną w postaci roztworu o stężeniu 0,01% – 0,1 mg/ml (100 mikrogramów/ml). Dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego;

Komparator: Aktualna praktyka kliniczna obejmująca: standardowe okulary jednoogniskowe, standardowe soczewki kontaktowe jednoogniskowe, recepturowe krople do oczu z atropiną (0,01%);

Punkty końcowe: Skuteczność: progresja krótkowzroczności (SER), wydłużenie osiowej gałki ocznej (AL); Bezpieczeństwo: długoterminowe powikłania, zdarzenia niepożądane (AEs); wpływ leczenia na jakość życia;

Typy badania: Badania randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną, badania obserwacyjne;

Typ publikacji: Publikacje pełnotekstowe;

Język: prace opublikowane w j. polskim i angielskim.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z metodologią *Cochrane Collaboration*. W pierwszej kolejności zidentyfikowano przeglądy systematyczne i raporty wtórne, następnie wyszukano badania pierwotne w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library, uzupełniając wyszukiwanie o publikacje cytowane w wybranych pracach. Skuteczność oceniano w oparciu o badania randomizowane o odpowiedniej jakości metodologicznej (RoB 2), analizując bezpośrednie porównania atropiny 0,01% z placebo lub brakiem leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa i jakości życia przedstawiono opisowo.

Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania zgodnie z wytycznymi HTA zidentyfikowano 9 badań wtórnych opublikowanych w latach 2019–2025, obejmujących przeglądy systematyczne (w większości z metaanalizą) dotyczące stosowania atropiny, w tym atropiny w stężeniu 0,01%, u dzieci i młodzieży z krótkowzrocznością. Wszystkie włączone prace charakteryzowały się wysoką jakością metodologiczną.

Dostępne metaanalizy wskazują, że atropina 0,01% umiarkowanie, lecz istotnie statystycznie spowalnia progresję miopii, ocenianą na podstawie zmiany sferycznego ekwiwalentu refrakcji oraz - w większości analiz – długości osiowej gałki ocznej. Efekt leczenia był różnicowany między badaniami, jednak jego kierunek pozostawał spójny.

Dane dotyczące efektu odbicia po zakończeniu leczenia sugerują, że przy stężeniu 0,01% atropiny zjawisko to jest minimalne lub nieobecne. Profil bezpieczeństwa oceniono jako korzystny - działania niepożądane występowały rzadko, miały zwykle łagodny charakter i były klinicznie akceptowalne.

Wyniki analiz dotyczących wpływu pochodzenia etnicznego na skuteczność i bezpieczeństwo terapii są niespójne i nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków.

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 942 rekordy, z których 134 poddano analizie pełnotekstowej. Do analizy głównej włączono 18 publikacji opisujących 16 randomizowanych dotyczących stosowania atropiny 0,01% u dzieci z krótkowzrocznością. Analiza dodatkowa objęła kolejne 18 publikacji o niższej jakości dowodowej, w tym badania bez grupy kontrolnej, z niepełną randomizacją oraz dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD).

Analiza główna

Analiza główna objęła RCT o najwyższej jakości metodologicznej, dotyczące stosowania atropiny w stężeniu 0,01% u dzieci z krótkowzrocznością. Do analizy włączono badania prowadzone głównie w populacjach zachodnich oraz azjatyckich, z udziałem dzieci w wieku szkolnym z niską do umiarkowanej miopią, bez istotnych chorób współistniejących. We wszystkich badaniach standardem postępowania była pełna korekcja okularowa, a ocenianą interwencją była atropina 0,01%.

Wyniki wskazują, że atropina istotnie spowalnia progresję krótkowzroczności (SER i AL), przy spójnym kierunku efektu między badaniami i utrzymaniu efektu w obserwacjach 12- i 24-miesięcznych. Profil bezpieczeństwa był korzystny, działania niepożądane występowały rzadko i miały łagodny, przemijający charakter.

Analiza dodatkowa

Analiza dodatkowa obejmowała badania o niższym poziomie wiarygodności, w tym badania nierandomizowane, badania bez grupy kontrolnej, badania z niepełną randomizacją oraz dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. Prace te charakteryzowały się większą heterogenicznością pod względem populacji, schematów leczenia oraz czasu obserwacji, a część z nich obejmowała różne stężenia atropiny lub łączyła atropinę z innymi interwencjami kontrolującymi progresję miopii.

Wyniki analizy dodatkowej potwierdzają kierunek efektu obserwowany w analizie głównej, wskazując na spowolnienie progresji miopii podczas stosowania atropiny 0,01%, jednak ze względu na ograniczenia metodologiczne, wysoką heterogeniczność oraz potencjalne ryzyko błędu systematycznego, ich wartość dowodowa jest ograniczona. Dane te mają charakter wspierający i nie stanowią podstawy do formułowania głównych wniosków klinicznych.

Analiza główna - metaanaliza

Metaanaliza obejmowała badania oceniające skuteczność atropiny w stężeniu 0,01% w spowalnianiu progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży, mierzonej jako zmiana sferycznego ekwiwalentu refrakcji oraz osiowej długości gałki ocznej względem wartości wyjściowej. W analizie uwzględniono wyłącznie randomizowane badania kontrolowane placebo, z osobną syntezą dla populacji zachodniej (Australia, Europa, Ameryka Północna) oraz całej populacji, w tym badań z Azji Wschodniej.

W populacji zachodniej po 12 miesiącach stosowania atropiny 0,01% obserwowano istotnie mniejszą progresję krótkowzroczności w porównaniu z placebo, zarówno w zakresie SER (WMD = 0,1114 D; 95% CI: 0,0225-0,2002; p = 0,0141), jak i AL (WMD = -0,0604 mm; 95% CI: -0,0989 do -0,0219; p = 0,0021). Po 24 miesiącach efekt pozostawał istotny, choć umiarkowany (SER: WMD = 0,1289 D; 95% CI: 0,0053-0,2526; p = 0,0410; AL: WMD = -0,0506 mm; 95% CI: -0,0971 do -0,0042; p = 0,0326), przy minimalnej heterogeniczności dla AL i umiarkowanej dla SER.

Analiza obejmująca całą populację potwierdziła kierunek efektu korzystny dla atropiny 0,01%, przy czym heterogeniczność między badaniami była wyraźnie wyższa, zwłaszcza w horyzoncie 24-miesięcznym. Po 12 miesiącach zmiana SER wyniosła WMD = 0,1705 D (95% CI: 0,0965–0,2445; p < 0,0001), a AL WMD = -0,0651 mm (95% CI: -0,0901 do -0,0401; p < 0,0001). Po 24 miesiącach efekt utrzymywał się (SER: WMD = 0,2295 D; 95% CI: 0,0689-0,3901; p = 0,0051; AL: WMD = -0,1079 mm; 95% CI: -0,1656 do -0,0502; p = 0,0002), przy znaczącej heterogeniczności w szczególności dla AL ($I^2 = 71,3\%$), co wskazuje na istotne różnice między badaniami, związane m.in. z czynnikami genetycznymi i środowiskowymi oraz naturalnym tempem progresji krótkowzroczności w populacjach azjatyckich.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że atropina 0,01% skutecznie ogranicza progresję krótkowzroczności u dzieci i młodzieży zarówno w zakresie zmian SER, jak i AL. Efekt jest spójny i istotny statystycznie w populacji zachodniej, co jest istotne z perspektywy populacji europejskiej, natomiast w analizie całej populacji, mimo zachowania kierunku efektu, wysoka heterogeniczność ogranicza możliwość bezpośredniego wnioskowania klinicznego dla populacji polskiej.

Analiza dodatkowa

Analiza dodatkowa obejmuje wyniki badań wskazujące na spowolnienie progresji krótkowzroczności u dzieci podczas stosowania atropiny 0,01%, wyrażone mniejszym pogorszeniem ekwiwalentu sferycznego oraz wolniejszym wydłużaniem osi gałki ocznej w porównaniu z grupami nieleczonymi lub naturalnym przebiegiem choroby. Efekt ten obserwowano zarówno w badaniach klinicznych o ograniczonej jakości metodologicznej, jak i w danych z rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniach długoterminowych potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa atropiny 0,01% oraz brak zwiększonego ryzyka powikłań okulistycznych, a po zakończeniu leczenia nie stwierdzano klinicznie istotnego efektu odbicia. Ze względu na heterogeniczność i ograniczenia metodologiczne analizowanych prac, wyniki te mają charakter wspierający i nie stanowią podstawy do formułowania głównych wniosków klinicznych.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Celem poszerzonej oceny bezpieczeństwa było scharakteryzowanie pełnego profilu bezpieczeństwa atropiny stosowanej w leczeniu krótkowzroczności, ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń częstych, ciężkich, rzadkich oraz ujawniających się w długiej obserwacji. Zakres analizy dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii.

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego oraz danych z badań klinicznych stwierdzono, że atropina w postaci kropli do oczu w stężeniu 0,01% charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były objawy oczne, w tym światłowstręt oraz przejściowe zaburzenia widzenia do blizy, które miały zwykle łagodne nasilenie i charakter przemijający. Reakcje alergiczne występowały rzadko.

Metaanalizy potwierdzają, że częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych zwiększają się wraz ze wzrostem stężenia atropiny, natomiast przy stężeniu 0,01% działania niepożądane występują rzadko i dotyczą głównie objawów miejscowych. Ciężkie ogólnoustrojowe działania niepożądane obserwowano wyłącznie przy stosowaniu atropiny w stężeniach $\geq 1\%$ i nie były raportowane dla dawki 0,01%.

Ograniczenia analizy

Analiza opiera się na dostępnych danych naukowych dotyczących siarczanu atropiny w stężeniu 0,01%, jednak brak jest dedykowanych badań klinicznych dla preparatu Miofree®, co wymaga ekstrapolacji wyników i przyjęcia efektu klasowego niskostężonej atropiny. Dodatkowym ograniczeniem jest potencjalna niejednorodność preparatów stosowanych w badaniach

(preparaty przemysłowe i recepturowe, obecność konserwantów), co może wpływać na porównywalność wyników bezpieczeństwa.

Ponadto część danych pochodzi z badań prowadzonych w zróżnicowanych populacjach etnicznych, co ogranicza możliwość jednoznacznego wnioskowania o skuteczności terapii w populacji polskiej. Brak długoterminowych danych klinicznych u polskich dzieci leczonych atropiną 0,01% dodatkowo zwiększa niepewność przy bezpośrednim przenoszeniu wyników na krajowy kontekst kliniczny.

Wnioski

Dostępne dowody wskazują, że atropina 0,01% (Miofree®) jest istotnie skuteczniejsza od placebo w spowalnianiu progresji krótkowzroczności, ocenianej na podstawie SER i długości osi gałki ocznej. Terapia wykazuje wysoką skuteczność u dzieci i młodzieży w wieku 6–18 lat, przy jednoczesnym korzystnym profilu bezpieczeństwa i dobrej tolerancji. Spełnienie kryteriów skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uzasadnia stosowanie Miofree® w leczeniu postępującej krótkowzroczności w populacji pediatrycznej.

2. Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej (AKL) jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Miofree® (siarczan atropiny, Atropini sulfas) podawanego w celu zahamowania progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Polpharma S.A.

3. Metodyka

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach systematycznego przeglądu literatury (ang. *systematic literature review*, SLR) zgodnie z wytycznymi dotyczącymi Oceny Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) [1] oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania”) [2] wg poniższego schematu:

- Określenie kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego w zakresie populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych oraz typu badań (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*, PICOS);
- Przeprowadzenie wyszukiwania badań w bibliograficznych bazach danych oraz innych źródłach informacji;
- Selekcja badań w oparciu o tytuły/abstrakty, a następnie pełne teksty publikacji;
- Ekstrakcja danych;
- Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy;
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej;
- Synteza jakościowa i/lub ilościowa (metaanaliza);
- Prezentacja wyników w postaci diagramu przepływu publikacji w trakcie przeglądu systematycznego literatury (ang. *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*, PRISMA) [3];
- Przedstawienie ograniczeń analizy oraz dostępnych danych;
- Dyskusja uzyskanych wyników;
- Przedstawienie wniosków końcowych.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony wg metodologii zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [4].

3.2. Pytanie kliniczne

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [5] postawiono pytanie kliniczne w następującym brzmieniu: Czy stosowanie produktu leczniczego Miofree® (Atropini sulfas) podawanego w celu zahamowania progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat zapewnia większą korzyść kliniczną niż tylko standardowe okulary jednoogniskowe, standardowe soczewki kontaktowe jednoogniskowe lub recepturowe krople

do oczu z atropiną (0,01%) oraz czy lek ten charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w badanej populacji?

Szczegółowe kryteria (ustalone według schematu PICOS) przeprowadzanego przeglądu systematycznego, mającego znaleźć odpowiedź na postawione wyżej pytanie kliniczne, przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS [5]

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dzieci i młodzież od 6 do 18 roku życia z krótkowzrocznością
Interwencja	Miofree®, substancja czynna: Atropini sulfas. niskodawkowe krople do oczu z atropiną w postaci roztworu o stężeniu 0,01% – 0,1 mg/ml (100 mikrogramów/ml) Dawkowanie zgodne z ChPL [6]
Komparator	Aktualna praktyka kliniczna obejmująca: • standardowe okulary jednoogniskowe, standardowe soczewki kontaktowe jednoogniskowe, • recepturowe krople do oczu z atropiną (0,01%)
Punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> • progresja krótkowzroczności (SER), • wydłużenie osiowej gałki ocznej (AL) <u>Bezpieczeństwo:</u> • długoterminowe powikłania, • zdarzenia niepożądane (AEs), • wpływ leczenia na jakość życia
Typ badań	<u>Analiza główna:</u> • Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną • Badania obserwacyjne
Typ publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej
Język	Prace opublikowane w języku polskim oraz języku angielskim
Kryteria wykluczenia	
• Dzieci poniżej 6 r.ż. lub osoby powyżej 18 lat; • Pacjenci, u których podstawowe leczenie opiera się innych opcjach niż standardowe okulary jednoogniskowe, standardowe soczewki kontaktowe jednoogniskowe, recepturowe krople do oczu z atropiną (0,01%) • Punkty końcowe nie dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji; • Prace przeglądowe, listy, komentarze etc.; • Język publikacji inny niż polski lub angielski; • Populacja badana <10 osób.	

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; **PICOS** - Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); SER - ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*); AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); RWD - dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real World Data*).

Populację docelową stanowią pediatryczni pacjenci z krótkowzrocznością (ang. *myopia*), którzy są w wieku 6-18 lat. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i aktualną praktyką, pacjenci ci

są w Polsce leczeni poprzez stosowanie u nich tylko standardowych okularów lub soczewek jednoogniskowych – bez równoległej farmakoterapii, mogą też ewentualnie otrzymywać recepturowe krople do oczu z atropiną o stężeniu 0,01%. Interwencje te zostały w niniejszej analizie ustanowione komparatorem dla ocenianego leku Miofree®. W ramach analizy klinicznej poszukiwane będą badania kliniczne porównujące pacjentów leczonych atropiną w połączeniu z okularami, bądź soczewkami vs. pacjentów stosujących tylko standardowe okulary jednoogniskowe lub standardowe soczewki kontaktowe jednoogniskowe. Porównanie kliniczne preparatu Miofree® zawierającego 0,01% atropiny z kroplami recepturowymi atropiny 0,01% nie jest zasadne, ponieważ w obu przypadkach stosowana jest ta sama substancja czynna w identycznym stężeniu, a oczekiwany efekt kliniczny wynika z ekspozycji na atropinę 0,01% (potencjalne różnice dotyczą głównie jakości i aspektów praktycznych, a nie skuteczności).

Mając świadomość, że w dostępnej literaturze naukowej nie występują randomizowane badania kliniczne ani badania obserwacyjne przeprowadzone z wykorzystaniem leku Miofree® jako odrębnego produktu, przyjęto podejście zgodne z zasadami medycyny opartej na dowodach oraz obowiązującą praktyką w analizach HTA. W konsekwencji, do niniejszej analizy klinicznej włączono badania dotyczące atropini sulfas w stężeniu 0,01% jako substancji czynnej – niezależnie od tego, czy w danym badaniu użyto preparatu recepturowego, przemysłowego czy roztworu przygotowanego w ośrodku klinicznym wyłącznie na potrzeby prowadzonego RCT.

Takie podejście jest uzasadnione, ponieważ w badaniach klinicznych dotyczących spowalniania progresji krótkowzroczności kluczowym elementem interwencji jest substancja czynna i jej stężenie (0,01% atropini sulfas), a nie konkretny produkt handlowy. Badania te są zatem traktowane jako reprezentatywne dla działania niskiej dawki atropiny niezależnie od formulacji.

W niniejszej analizie klinicznej skuteczność atropiny w hamowaniu progresji krótkowzroczności oceniano na podstawie zmiany osiowej długości gałki ocznej (ang. *axial lenght*, AL) oraz ekwiwalentu sferycznego (ang. *spherical equivalent refraction*, SER/SE), zgodnie z praktyką badań klinicznych i wymogami oceny HTA. Parametry biomarkerowe, takie jak grubość naczyniówki (ang. *choroidal thickness*, ChT), które w części badań analizowano jako eksploracyjne wskaźniki potencjalnego mechanizmu działania atropiny, nie zostały uwzględnione w ilościowej ocenie skuteczności, ponieważ obecnie nie stanowią zwalidowanych ani klinicznie akceptowanych punktów końcowych.

W niektórych badaniach klinicznych oceniano również tzw. efekt odbicia (ang. *rebound*), rozumiany jako nasilenie progresji krótkowzroczności po zakończeniu leczenia atropiną.

Zjawisko to ma znaczenie kliniczne, gdyż wpływa na interpretację długoterminowej skuteczności leczenia oraz na sposób planowania czasu trwania terapii i strategii jej zakończenia (np. nagłe odstawienie vs. stopniowe zmniejszanie dawki). Wyniki dotyczące reboundu zostaną przedstawione w ramach „Analizy Dodatkowej” i – z uwagi na brak ujednoliconych definicji oraz różnice w projektach badań – nie będą włączone do ilościowej oceny skuteczności, opartej na punktach końcowych takich jak AL i SER.

3.3. Wyszukiwanie i źródła danych

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w publikacjach umieszczonych w bazie. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a OR. Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych, typu badania oraz statusu publikacji, z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Strategie wyszukiwania przedstawione są w Załączniku 11.1.

3.3.1. Badania wtórne

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE *via* PubMed,
- EMBASE *via* Embase.com (Elsevier),
- *Cochrane Library* (*via* Wiley).

3.3.2. Badania pierwotne

W celu identyfikacji opublikowanych badań pierwotnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- MEDLINE *via* PubMed,

- EMBASE *via* Embase.com (Elsevier),
- *Cochrane Library* (*via* Wiley).

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

3.4. Selekcja badań

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu:

- Krok pierwszy: na podstawie tytułów i streszczeń;
- Krok drugi: na podstawie pełnych tekstów publikacji zakwalifikowanych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AL, ER). Niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze konsensusu. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji badań.

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków (AL, ER), przy użyciu formularzy zamieszczonych w Załączniku 11.6. Niezgodności zostały rozstrzygane na zasadzie konsensusu.

3.6. Ocena jakości badań

3.6.1. Badania wtórne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], wiarygodność przeglądów systematycznych oceniano za pomocą skali AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*) [7]. Przyjęto następujące stopnie wiarygodności:

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie oraz dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność – przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń

należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność – przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez przegląd podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność – przegląd zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Do kluczowych ograniczeń zaliczamy: brak rejestracji protokołu, nieadekwatna metodyka wyszukiwania, brak podanych przyczyn wykluczenia publikacji, brak oceny ryzyka błędu systematycznego, niepoprawna metodyka analizy ilościowej, brak uwzględnienia wiarygodności badań w interpretacji wyników przeglądu, brak oceny występowania błędu publikacji.

Ocenę jakości przeglądu niesystematycznego wykonano z użyciem narzędzia CASP [8], ustanawiającego następujące stopnie wiarygodności przeglądów celowanych:

- wysoka wiarygodność – przegląd jest dobrze zaplanowany i przeprowadzony, zawiera wyraźnie określony cel oraz metodykę, a także dokładne i rzetelne wyniki. Kryteria włączenia i wyłączenia badań są jasno określone, a wyniki są odpowiednio interpretowane i mają praktyczne zastosowanie. Przegląd przedstawia wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do analizy. Przegląd nie zawiera krytycznych błędów metodologicznych;
- umiarkowana wiarygodność – przegląd posiada kilka niekluczowych ograniczeń metodologicznych, które mogą wpływać na dokładność wyników, ale nie podważają ogólnej jakości przeglądu. Może to obejmować niepełne informacje na temat wyszukiwania literatury, brak pełnej oceny jakości włączonych badań lub niedostateczną analizę ryzyka błędów. Pomimo tych ograniczeń przegląd może dostarczyć przydatnych informacji na temat omawianego tematu;
- niska wiarygodność – przegląd zawiera istotne ograniczenia, takie jak brak jasnej metodologii wyszukiwania literatury, niepełna analiza jakości włączonych badań, brak oceny ryzyka błędów systematycznych lub niepełne omówienie wyników. Przegląd może dostarczać jedynie częściowych informacji, które nie są wystarczająco dokładne lub wyczerpujące, co wpływa na wiarygodność wniosków;
- krytycznie niska wiarygodność – przegląd zawiera więcej niż jedno poważne ograniczenie metodologiczne, takie jak brak jasnych kryteriów włączenia/wyłączenia badań, brak oceny ryzyka błędu systematycznego, nieadekwatna analiza danych lub

błędy w interpretacji wyników. W takim przypadku wyniki przeglądu mogą być nieprecyzyjne i niezalecane do stosowania w praktyce. Takie przeglądy nie powinny być traktowane jako wiarygodne źródło dowodów.

Formularze oceny wiarygodności przeglądów w skali AMSTAR 2 i CASP zamieszczono w Załączniku 11.4.

3.6.2. Badania pierwotne

Badania pierwotne oceniano za pomocą narzędzi zaproponowanych w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Interventions v_6,5 Cochrane Collaboration* [4]:

- Randomizowane badania kontrolowane (ang. *Randomised Controlled Trials*, RCT) oceniano za pomocą narzędzia **RoB 2** (Załącznik Tabela 33), opierającego się na analizie występowania ryzyka błędu systematycznego w następujących domenach:
 - Domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
 - Domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
 - Domena 3: analiza danych niekompletnych,
 - Domena 4: metoda pomiaru wyników,
 - Domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko w każdej z domen może przyjąć jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz budzące pewne zastrzeżenia. Najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

- Nierandomizowane badania interwencyjne (ang. *non-randomised studies of interventions*) oceniano za pomocą narzędzia **ROBINS-I** (Załącznik Tabela 34), opierającego się na analizie występowania ryzyka błędu w następujących domenach:
 - Czynniki zakłócające,
 - Dobór uczestników badania,
 - Klasyfikacja interwencji,
 - Odchylenia w przebiegu interwencji,
 - Odchylenia wynikające z utraty danych,
 - Błędy pomiarowe,
 - Wybiórczość zgłaszanych wyników.

Ryzyko w każdej z domen może przyjąć jedną z pięciu wartości: niskie, umiarkowane, wysokie, krytyczne oraz niemożliwe do oceny (brak wystarczających danych) [4].

Formularz oceny wiarygodności badań pierwotnych zamieszczono w Załączniku 11.4

Wiarygodność wewnętrzna została oceniona niezależnie przez dwóch analityków (AL, ER) Wszelkie rozbieżności pomiędzy analitykami rozstrzygano na drodze konsensusu.

3.7. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna obejmowała ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania atropiny w stężeniu 0,01% w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia, na podstawie danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych. Do analizy włączono wyłącznie badania randomizowane o adekwatnej jakości metodologicznej.

Punktami końcowymi skuteczności były zmiany sferycznego ekwiwalentu refrakcji (SER, dioptrie) oraz osiowej długości gałki ocznej (AL, milimetry), oceniane po 12 i 24 miesiącach obserwacji.

Dane ilościowe poddano syntezie z wykorzystaniem metaanalizy różnic średnich ważonych (ang. *weighted mean difference*, WMD) wraz z 95% przedziałami ufności (ang. *confidence interval*, CI). W analizie wyników zastosowano zarówno model efektów stałych (ang. *fixed effects*), jak i model efektów losowych (ang. *random effects*). Heterogeniczność pomiędzy badaniami oceniano z wykorzystaniem statystyki Cochran Q oraz wskaźnika I². Potencjalną stronniczość publikacyjną oceniano za pomocą testów Begga-Mazumbara oraz Eggera. Wszystkie analizy statystyczne wykonano przy użyciu oprogramowania StatsDirect, wersja 4. Wybór modelu efektów stałych lub losowych uzależniono od poziomu heterogeniczności pomiędzy badaniami.

W ramach niniejszej analizy, w przypadkach gdy badania nie raportowały bezpośrednio wartości odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*), konieczne było jego oszacowanie na podstawie dostępnych 95% przedziałów ufności. Takie podejście jest powszechnie stosowane w metaanalizach oraz analizach HTA, gdy pełne dane statystyczne nie są raportowane w publikacjach źródłowych.

Odchylenie standardowe obliczano dwuetapowo. W pierwszym kroku wyznaczano błąd standardowy (SEr, ang. *standard error*) na podstawie szerokości 95% przedziału ufności, zgodnie ze wzorem [4]:

$$SEr = \frac{\text{Szerokość CI}}{2 \times 1.96}$$

gdzie SEr to błąd standardowy (standard error), a wartość 1.96 pochodzi z rozkładu normalnego dla 95% przedziału ufności. Po obliczeniu błędu standardowego, możemy obliczyć SD, używając wzoru [4]:

$$SD = SEr \times \sqrt{n}$$

gdzie n to liczba pacjentów w badaniu. Tak oszacowane wartości SD umożliwiły włączenie badań do ilościowej syntezy danych i przeprowadzenie pełnej metaanalizy porównawczej.

Analizy skuteczności przeprowadzono oddzielnie dla populacji zachodniej oraz dla całej populacji badanej. Ze względu na obserwowaną heterogeniczność, wyniki analiz obejmujących całą populację traktowano jako uzupełniające.

Dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano w formie liczby i odsetka pacjentów z danym zdarzeniem niepożądanym, zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacjach źródłowych. W przypadku ograniczonej dostępności danych prezentację wyników ograniczono do opisu jakościowego.

Ocena bezpieczeństwa miała charakter opisowy i obejmowała analizę częstości oraz rodzaju zgłaszanych działań niepożądanych.

Wpływ stosowania atropiny w stężeniu 0,01% na jakość życia związaną z widzeniem (oceniano opisowo na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych)

3.8. Synteza danych

Dane wyekstrahowane z publikacji włączonych do analizy oceniono pod kątem heterogeniczności klinicznej i metodologicznej, uwzględniając charakterystykę populacji badanych, czas obserwacji, definicję punktów końcowych oraz sposób raportowania wyników.

W analizach przeprowadzonych w populacji zachodniej poziom heterogeniczności był niski lub umiarkowany, co umożliwiło ilościową syntezę danych. W analizach obejmujących całą populację badaną obserwowano wyższą heterogeniczność, zwłaszcza dla wyników ocenianych po 24 miesiącach obserwacji, w związku z czym wyniki te traktowano jako uzupełniające.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących atropinę 0,01% z innymi aktywnymi metodami farmakologicznej kontroli progresji krótkowzroczności, syntezę danych ograniczono do porównań bezpośrednich z placebo lub brakiem leczenia. Porównań pośrednich ani sieciowych metaanaliz nie przeprowadzano.

4. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

4.1. Charakterystyka badań

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje aktualne przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające analizowany problem kliniczny.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE oraz *Cochrane Library*. Włączeniu do analizy podlegały tylko publikacje o najwyższej wartości dowodowej, tj. przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnych tekstów. Jedynym wyjątkiem jest przegląd autorstwa Bullimore i wsp [17], który jest przeglądem niesystematycznym, jednak ze względu na unikatowość podjętego tematu oraz wysoką ocenę w skali CASP został uznany jako warty przedstawienia w niniejszej analizie.

Do analizy włączono badania wtórne zawierające metaanalizę przedstawianych wyników z zastrzeżeniem, że wszystkie wyniki zbiorcze pochodzą z badań nad atropiną w stężeniu 0,01%, podawaną populacji pediatrycznej.

Pytanie kliniczne obejmujące skuteczność i bezpieczeństwo siarczanu atropiny w stężeniu 0,01% stosowanego w celu zahamowania progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat było przedmiotem analizy 9 prac wtórnych (Tabela 2).

Tabela 2. Badanie wtórne włączone do analizy, wraz z obejmowanym przez nie zakresem tematycznym

Publikacja	Cel	Jakość przeglądu
Przeglądy systematyczne z metaanalizą		
Schmidt, 2025 [9]: Efficacy of interventions for myopia control in children: A systematic review with network meta-analyses.	Ocena wpływu dostępnych interwencji na hamowanie progresji miopii u dzieci i młodzieży	Wysoka
Navarra, 2025 [10]: A systematic review with meta-analysis on the efficacy of 0.01% atropine eyedrops in preventing myopia progression in worldwide children's populations.	Ocena skuteczności stosowania atropiny w stężeniu 0,01% u dzieci i młodzieży z miopią	Wysoka
Zhang, 2023 [11]: Myopia prevention and control in children: a systematic review and network meta-analysis.	Ocena wpływu dostępnych interwencji na zapobieganie miopii oraz na hamowanie jej progresji u dzieci i młodzieży	Wysoka
Sun, 2023 [12]: Incidence of Adverse Events Induced by Atropine in Myopic Children: A Meta-Analysis.	Ocena zdarzeń niepożądanych powodowanych atropiną w leczeniu miopii u dzieci i młodzieży	Wysoka
Sun, 2022 [13]: Efficacy of 0.01% Atropine Eye Drops in Controlling Myopia Progression and Axial Elongation in Children: A Meta-analysis Based on Randomized Controlled Trials.	Ocena wpływu atropiny na spowolnienie progresji miopii u dzieci i młodzieży	Wysoka
Chen, 2021 [14]: Efficacy and Adverse Effects of Atropine for Myopia Control in Children: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atropiny u dzieci i młodzieży z miopią	Wysoka

Publikacja	Cel	Jakość przeglądu
Tsai, 2021 [15]: Is 0.01% Atropine an Effective and Safe Treatment for Myopic Children? A Systemic Review and Meta-Analysis.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atropiny w stężeniu 0,01% u dzieci i młodzieży z miopią	Wysoka
Shaminah, 2019 [16]: Effects of atropine on myopia control in children: A meta-analysis.	Ocena skuteczności stosowania atropiny u dzieci i młodzieży z miopią oraz ocena efektu „rebound” po jej odstawieniu	Wysoka
Przeglądy niesystematyczne		
Bullimore, 2024 [17]: Efficacy in myopia control- The impact of rebound.	Ocena efektu "rebound" po zakończeniu leczenia miopii u dzieci i młodzieży	Wysoka

Wybrane przeglądy zostały opublikowane w latach 2019-2025 i obejmują najbardziej aktualne badania randomizowane, jakie prowadzono nad zastosowaniem atropiny w niskim stężeniu.

Wszystkie przeglądy cechują się wysoką jakością (ocena narzędziem AMSTAR2 i CASP) i dostarczają wiarygodnych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo analizowanego leku. Tabele ze szczegółową oceną ich jakości znajdują się w Załączniku 11.4.

Badania uwzględnione w analizie koncentrowały się głównie na dzieciach w wieku 6-18 lat, chociaż w niektórych przypadkach obejmowały także dzieci nieco młodsze. Wśród analizowanych badań część badała skuteczność atropiny *stricto* w stężeniu 0,01%, podczas gdy inne obejmowały szereg stężeń tego leku stosowanych w leczeniu miopii. Dodatkowo, w niektórych przeglądach oceniano różne interwencje, nie tylko farmakologiczne, wykorzystywane do hamowania progresji miopii.

Ponieważ prezentowana analiza kliniczna skupia się na skutkach stosowania atropiny w stężeniu 0,01%, w dalszej części raportu uwzględnione zostaną wyłącznie efekty metaanaliz dotyczących tej konkretnej dawki. Wyniki pochodzące z badań obejmujących różne stężenia atropiny, które uśredniają efekty leczenia zarówno niskimi, jak i wysokimi dawkami, zostały wykluczone z analizy i nie będą prezentowane w niniejszym dokumencie.

Głównymi punktami końcowymi wybranych metaanaliz był sferyczny ekwiwalent refrakcji oraz zmiana długości osiowej soczewki. Nieliczne prace analizowały skutki uboczne wywoływane leczeniem oraz badały zjawisko odbicia. Szczegółową charakterystykę zidentyfikowanych prac przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy

Autor i rok	Włączone badania, N	Kryteria włączenia	Populacja badana	Interwencja	Analizowane punkty końcowe
Schmidt, 2025	RCT, N=74	Interwencja ≥12 mies; obecność grupy kontrolnej; publikacje peer-reviewed	Dzieci 6-18 lat z miopią	Atropina, OK, HAL, RLT	AL, AEs
Zhang, 2023	RCT, N=80	Interwencje kontrolujące miopię, leczenie ≥12 mies.	Dzieci 6-18 lat z miopią	Atropina w różnych dawkach,	SER, AL

Autor i rok	Włączone badania, N	Kryteria włączenia	Populacja badana	Interwencja	Analizowane punkty końcowe
				soczewki, OK, RLT	
Sun, 2023	RCT, badania kohortowe, przekrojowe i case-control, N=31	Badania raportujące AEs po atropinie; czas obserwacji ≥1 mies.; liczebność próby ≥40.	Dzieci z miopią	Atropina w różnych dawkach	AEs
Sun, 2022	RCT, N=5	Atropina 0,01%, leczenie ≥12 mies.	Dzieci 4-15 lat z miopią	Atropina 0,01%	SER, AL
Shaminah, 2019	RCT, N=11	Atropina w dowolnej dawce	Dzieci 5-15 lat z miopią	Atropina w różnych dawkach	SER, rebound
Navarra, 2025	RCT, N=11	Badania raportujące stosowanie atropiny 0,01%; follow-up ≥1 rok	Dzieci z miopią	Atropina 0,01%	SER, AL
Chen, 2021	RCT, N=17	Atropina w dowolnej dawce	Dzieci z miopią (<18 lat)	Atropina w różnych dawkach	SER, AL
Tsai, 2021	RCT, badania kohortowe i case-control, N=5	Porównanie atropiny 0,01% z kontrolą; follow-up ≥1 rok	Dzieci z miopią (<18 lat).	Atropina 0,01%	SER, AL, AEs
Bullimore, 2024	Badania prospektywne, N=19	Badania prospektywne z grupą kontrolną; leczenie ≥6 mies.; dane po odstawieniu leczenia ≥3 mies.	Dzieci 6-12 lat z miopią	Atropina w różnych dawkach, okulary, soczewki, OK, RLT	Rebound

RCT- Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomised controlled trial*); OK – ortokeratologia (ang. *orthokeratology*); HAL - soczewki wysoce asferyczne (ang. *highly aspherical lenslets*); RLT – terapia światłem czerwonym (ang. *red light therapy*); AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

4.2. Kluczowe wyniki

Na podstawie dostępnych publikacji wtórnych wybrano wyniki metaanaliz dotyczących kluczowych parametrów oceny skuteczności kontroli progresji miopii: równoważnika sferycznego refrakcji oraz długości osiowej gałki ocznej. Tam, gdzie było to możliwe, uwzględniono również wyniki analiz dotyczących zjawiska „odbicia” po zakończeniu terapii oraz częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem atropiny w stężeniu 0,01%. W ostatnim podrozdziale, 4.2.5, podsumowano spostrzeżenia autorów na temat ewentualnego wpływu grupy etnicznej na efekt hamowania progresji miopii (porównanie wyników Azjatów z wynikami osiąganymi wśród dzieci z populacji zachodniej, tj. Białych/nie-Azjatów).

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

4.2.1. Progresja krótkowzroczności (SER)

Sześć z dziewięciu dostępnych metaanaliz dotyczyła równoważnika sferycznego refrakcji, ocenianego u dzieci i młodzieży z miopią. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Wyniki metaanaliz dotyczące zmiany SER

Autor i rok	Analizowane punkty końcowe	Komentarz autorów metaanalizy
Zhang, 2023	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji: średnia zmiana SER = 0,33 D (95% CI: 0,15-0,52) i jest to różnica istotna statystycznie	Atropina w każdym stężeniu jest skuteczna w kontroli miopii
Sun, 2022	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji: średnia zmiana SER = 0,20 D rocznie (95% CI: 0,13-0,27) i jest to różnica istotna statystycznie Współczynnik hamowania progresji wyniósł 28%	Współczynnik hamowania progresji krótkowzroczności u dzieci azjatyckich stanowił około połowę pierwotnie zgłaszanego i nie osiągnął minimalnego wymogu leczenia klinicznego.
Shaminah, 2019	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej: średnia zmiana SER = 0,46 D (95% CI: -0,02; 0,94)	Atropina jest skuteczniejsza w hamowaniu progresji miopii niż placebo
Navarra, 2025	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji: średnia zmiana SER = 0,16 D rocznie (95% CI: 0,11-0,22) i jest to różnica istotna statystycznie	Skuteczność atropiny 0,01% utrzymywała się nadal po 24 miesiącach leczenia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w skuteczności leku między populacjami Azji Południowo-Wschodniej (1063 dzieci, 52%N) a populacjami w różnych innych krajach (983 dzieci, 48%N).
Chen, 2021	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji w porównaniu do placebo: średnia zmiana SER = 0,26 D (95% CI: 0,15-0,37) i jest to różnica istotna statystycznie	Skuteczność atropiny zależy od dawki, a 0,01% może być optymalnym stężeniem w spowalnianiu postępu miopii u dzieci bez zaburzeń akomodacji.
Tsai, 2021	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji: średnia zmiana SER = 0,28 D rocznie (95% CI: 0,17-0,38) i jest to różnica istotna statystycznie	Atropina w stężeniu 0,01% wykazała dobrą skuteczność i odpowiednie bezpieczeństwo w leczeniu krótkowzroczności u dzieci w okresie 1 roku. Grupy europejskie i wieloetniczne wykazały większy efekt niż grupy azjatyckie.

SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*); D – dioptrie; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Zestawione w tabeli metaanalizy wskazują, że atropina w stężeniu 0,01% wywiera korzystny wpływ na spowolnienie progresji miopii mierzonej zmianą SER, choć wielkość efektu jest zróżnicowana między opracowaniami. We wszystkich analizach (z wyjątkiem Shaminah, 2019) wykazano istotne statystycznie zmniejszenie progresji refrakcyjnej.

4.2.2. Wydłużenie osiowe gałki ocznej (AL)

Sześć z dziewięciu dostępnych metaanaliz obejmowało wyniki zmian długości osiowej gałki ocznej. Zebrane wyniki przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Wyniki metaanaliz dotyczące zmiany AL

Autor i rok	Wyniki	Komentarz autorów metaanalizy
Schmidt, 2025	Atropina 0,01% okazała się skuteczna w zmniejszaniu postępu AL.: po 1 roku zmiana wyniosła -0,10 mm (95% CI: -0,18 do -0,01); Atropina 0,01% była skuteczniejsza niż placebo w spowolnieniu postępu miopii i była to różnica istotna statystycznie.	Brak
Zhang, 2023	Różnica w zmianie AL w grupach stosujących atropinę 0,01% była korzystniejsza niż w grupach kontrolnych, jednak nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.	Atropina w każdym stężeniu jest skuteczna w kontroli miopii.
Sun, 2022	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji: średnia zmiana AL = -0,08 mm rocznie (95% CI: -0,11 do -0,04) i jest to różnica istotna statystycznie Współczynnik hamowania progresji wyniósł 19%	Współczynnik hamowania progresji krótkowzroczności u dzieci azjatyckich stanowił około połowę pierwotnie zgłaszanego i nie osiągnął minimalnego wymogu leczenia klinicznego.
Navarra, 2025	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji: średnia zmiana AL = -0,07 mm rocznie (95% CI: -0,09 do -0,05) i jest to różnica istotna statystycznie	Skuteczność atropiny 0,01% utrzymywała się nadal po 24 miesiącach leczenia. Nie stwierdzono różnicy w skuteczności leku między populacjami Azji Południowo-Wschodniej (1063 dzieci, 52%N) a populacjami w różnych innych krajach (983 dzieci, 48%N).
Chen, 2021	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji w porównaniu do placebo: średnia zmiana AL = -0,10 mm (95% CI: 0,17-0,02) i jest to różnica istotna statystycznie	Skuteczność atropiny zależy od dawki, a 0,01% może być optymalnym stężeniem w spowalnianiu postępu miopii u dzieci bez zaburzeń akomodacji.
Tsai, 2021	Atropina 0,01% wykazała korzystny wpływ na spowolnienie progresji refrakcji: średnia zmiana AL = -0,06 mm rocznie (95% CI: -0,09 do -0,03) i jest to różnica istotna statystycznie	Atropina w stężeniu 0,01% wykazała dobrą skuteczność i odpowiednie bezpieczeństwo w leczeniu krótkowzroczności u dzieci w okresie 1 roku. Grupy europejskie i wieloetniczne wykazały większy efekt niż grupy azjatyckie.

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Atropina 0,01% spowalnia wydłużanie osiowe gałki ocznej w porównaniu z placebo, co wykazano we wszystkich metaanalizach (w pięciu na sześć badań wynik osiągnął poziom istotności statystycznej). Obserwowany efekt jest umiarkowany i niejednorodny między metaanalizami.

4.2.3. Efekt odbicia (rebound)

Tylko dwie metaanalizy poruszały kwestię efektu odbicia, analizowanego w populacjach otrzymujących atropinę w stężeniu 0,01% (Tabela 6).

Tabela 6. Wyniki metaanaliz dotyczące efektu odbicia

Autor i rok	Analizowane punkty końcowe	Komentarz autorów metaanalizy
Shaminah, 2019	Wzrost SER po zaprzestaniu leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej wyniósł po 36 miesiącach 0,10 D, co stanowi różnicę prawie niezauważalną i sugeruje minimalny efekt rebound	U pacjentów przyjmujących dawkę 0,01% obserwuje się minimalne zjawisko odbicia.
Bullimore, 2024	Wzrost AL po zaprzestaniu leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej wyniósł po 36 miesiącach -0,01 mm, co świadczy o braku efektu rebound	Brak

D – dioptrie.

Wyniki metaanaliz dotyczących efektu odbicia po odstawieniu atropiny 0,01% sugerują, że zjawisko to jest niewielkie lub nieobecne. W analizie Shaminah 2019 odnotowano jedynie minimalny wzrost progresji refrakcyjnej po zakończeniu leczenia w porównaniu z grupą kontrolną (po 36 miesiącach ok. 0,10 D), co autorzy interpretują jako klinicznie mało znaczący rebound. Z kolei metaanaliza Bullimore 2024 wykazała po 36 miesiącach brak efektu odbicia w zakresie długości osiowej (różnica ok. -0,01 mm vs kontrola). Łącznie dane te wskazują, że przy stężeniu 0,01% atropiny ewentualny rebound jest co najwyżej marginalny, choć liczba analiz w tym obszarze jest ograniczona.

4.2.4. Zdarzenia niepożądane (AEs)

Trzy z dziewięciu dostępnych metaanaliz poruszało kwestię zdarzeń niepożądanych, notowanych u pacjentów pediatrycznych w trakcie stosowania przez nich atropiny w stężeniu 0,01%. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Wyniki metaanaliz dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych

Publikacja	Analizowane punkty końcowe	Komentarz autorów metaanalizy
Schmidt, 2025	Atropina 0,01% w porównaniu do jednoogniskowych okularów powoduje: - istotny statystycznie wzrost fotofobii: OR=10,5 (95% CI: 3,7; 29,7); - nieistotny statystycznie wzrost reakcji alergicznych OR=1,84 (95% CI: 0,19; 17,9)	Brak
Sun, 2023	Stosowanie atropiny 0,01% wiąże się z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych: AEs dowolnego stopnia obserwuje się u 1,6% pacjentów, zdarzenia poważne dotyczą 0,01% badanych	Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu małych dawek atropiny między dziećmi rasy azjatyckiej i białej.
Tsai, 2021	Atropina 0,01% w porównaniu do grup kontrolnych powoduje: - nieistotną statystycznie zmianę w amplitudzie akomodacji WMD = -0,45 mm (95% CI: -1,80; 0,90); - wzrost średnicy źrenicy w warunkach fotopowych WMD = 0,35 mm (95% CI: 0,02; 0,68; p = 0,04) - wzrost średnicy źrenicy w warunkach mezopowych WMD = 0,20 mm (95% CI: 0,08; 0,32; p < 0,01)	U pacjentów otrzymujących 0,01% atropiny nie zaobserwowano istotnych zmian w amplitudzie akomodacji ale zaobserwowano rozszerzenie średnicy źrenicy fotopowej i mezopowej - zmiany te były jednak stosunkowo małe

Publikacja	Analizowane punkty końcowe	Komentarz autorów metaanalizy
		i uznawane za klinicznie tolerowane

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); WMD - ważona różnica średnich (ang. *weighted mean difference*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Dane przedstawione w tabeli wskazują, że stosowanie atropiny w stężeniu 0,01% wiąże się z korzystnym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane działania niepożądane mają na ogół łagodny i klinicznie akceptowalny charakter, jedynie metaanaliza Schmidt 2025 wykazała istotny statystycznie wzrost fotofobii. Wyniki Sun 2023 potwierdzają bardzo niską częstość zdarzeń niepożądanych, z działaniami o dowolnym stopniu nasilenia obserwowanymi u ok. 1,6% pacjentów i zdarzeniami poważnymi występującymi sporadycznie (0,01%), bez istotnych różnic między populacjami dzieci azjatyckich i białych. Z kolei Tsai 2021 wskazuje, że atropina 0,01% nie powoduje istotnych zaburzeń akomodacji, natomiast wywołuje niewielkie, choć statystycznie istotne rozszerzenie źrenicy w warunkach fotopowych i mezopowych, które autorzy uznają za dobrze tolerowane klinicznie.

4.2.5. Wpływ pochodzenia etnicznego na wyniki leczenia

Cztery prace wtórne poruszały kwestię różnic w skuteczności i w występowaniu zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu rozpatrywanej interwencji u przedstawicieli różnych grup etnicznych (Tabela 8).

Tabela 8. Różnice w wynikach osiąganych w poszczególnych grupach etnicznych

Publikacja	Wyniki	Istotność statystyczna różnic między wynikami grup etnicznych
Sun, 2023	Azjatyckie dzieci wykazują wyższą częstość reakcji alergicznych na atropinę, różnica była statystycznie istotna. Pozostałe AEs na tym samym poziomie	Różnica istotna statystycznie
Sun, 2022	Mniejszy efekt leczenia atropiną 0,01% w grupach azjatyckich	Różnica istotna statystycznie
Navarra, 2025	Efekt leczenia atropiną 0,01% jest podobny w różnych grupach etnicznych, jednak istnieje niewielki trend w większej skuteczności w populacjach azjatyckich.	Brak istotności statystycznej
Tsai, 2021	Mniejszy efekt leczenia atropiną 0,01% w grupach azjatyckich	Różnica istotna statystycznie

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

Wyniki dotyczące różnych populacji etnicznych są niespójne, momentami wręcz sprzeczne: autorzy metaanaliz Sun (2022) oraz Tsai (2021) zauważyli, że w badaniach przeprowadzonych w populacjach azjatyckich skuteczność atropiny 0,01% w hamowaniu progresji miopii jest istotnie niższa w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniach prowadzonych w innych

częściach świata. Dodatkowo, autorzy Sun (2023) zauważyli, że dzieci azjatyckie doświadczają istotnie częściej reakcji alergicznych na atropinę niż dzieci z innych grup etnicznych. Z kolei badanie Navarry i wsp. przyniosło odwrotne wyniki, wskazując na większą skuteczność terapii w populacjach azjatyckich niż w grupach rekrutowanych w Europie, choć różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

5. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania w bibliograficznych bazach informacji medycznej oraz rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 942 rekordy (Załącznik 11.2). Do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 134 z nich.

Analiza główna

Do analizy głównej włączono ostatecznie 18 publikacji (Tabela 9), opisujących wyniki 16 randomizowanych badań klinicznych.

Tabela 9. Lista publikacji włączonych do analizy głównej

Badanie, lokalizacja	Publikacja
RCT LAMP (Hong-Kong)	Yam, 2019 [18] : Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control
RCT CHAMP (Ameryka Płn, Europa)	Zadnik, 2023 [19] : Efficacy and safety of 0.01% and 0.02% atropine for the treatment of pediatric myopia progression over 3 years: A randomized clinical trial
RCT ATOM-J (Japonia)	Hieda, 2021 [20] : Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study
RCT WA-ATOM (Australia)	Lee, 2022 [21] : Low-concentration atropine eyedrops for myopia control in a multi-racial cohort of Australian children: A randomised clinical trial
RCT PEDIG (USA)	Repka, 2023 [22] : Low-Dose 0.01% Atropine Eye Drops vs Placebo for Myopia Control: A Randomized Clinical Trial
RCT MOSAIC (Irlandia)	Loughman, 2024 [23] : Myopia outcome study of atropine in children: Two-year result of daily 0.01% atropine in a European population
RCT (Dania)	Hansen, 2023 [24] : Safety and efficacy of 0.01% and 0.1% low-dose atropine eye drop regimens for reduction of myopia progression in Danish children: a randomized clinical trial examining one-year effect and safety
	Hansen, 2024 [25] : Two-Year Results of 0.01% Atropine Eye Drops and 0.1% Loading Dose for Myopia Progression Reduction in Danish Children: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial
RCT (Hiszpania)	Moriche-Carretero, 2024 [26] : Five-year results of atropine 0.01% efficacy in the myopia control in a European population
RCT (Hiszpania)	Moriche-Carretero, 2021 [27] : Myopia progression and axial elongation in Spanish children: Efficacy of atropine 0.01% eye-drops
RCT (Indie)	Sharma, 2023 [28] : Low Dose Atropine in Preventing the Progression of Childhood Myopia: A Randomised Controlled Trial
RCT (Indie)	Sen, 2022 [29] : Effect of atropine 0.01% on progression of myopia
RCT (Hong-Kong)	Chan, 2022 [30] : Efficacy of 0.01% atropine for myopia control in a randomized, placebo-controlled trial depends on baseline electroretinal response
RCT (Chiny)	Wei, 2020 [31] : Safety and Efficacy of Low-Dose Atropine Eyedrops for the Treatment of Myopia Progression in Chinese Children: A Randomized Clinical Trial
RCT (Chiny)	Cui, 2021 [32] : Safety and efficacy of 0.02% and 0.01% atropine on controlling myopia progression: a 2-year clinical trial
	Fu, 2020 [33] : Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: Low-dose atropine and myopia progression

Badanie, lokalizacja	Publikacja
RCT (Chiny)	Zhao, 2021 [34] : Clinical efficacy of 0.01% atropine in retarding the progression of myopia in children
RCT ORANGE (Japonia)	Ohno-Matsui, 2026 [35] : Efficacy and Safety of Low-Concentration Atropine in Slowing Myopia Progression in Children in Japan: The Randomized, Double-Blind Phase II/III ORANGE Study

Analiza dodatkowa

Obok analizy głównej, opartej wyłącznie na badaniach randomizowanych kontrolowanych, uwzględniono również analizę dodatkową, w której przedstawiono wyniki badań o niższej wartości dowodowej, takich jak ważne w kontekście atropiny 0,01% badanie ATOM2, które nie miało w swoim projekcie grupy kontrolnej, a także badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*, RWD) oraz badania z niepełną randomizacją. Publikacje takie charakteryzują się mniejszą jakością dowodów, dostarczają jednak cennych informacji, które mogą być istotne w kontekście oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w warunkach codziennej praktyki medycznej. W szczególności, badania te mogą ukazać skutki leczenia w bardziej zróżnicowanej populacji pacjentów, gdzie czynniki zewnętrzne, takie jak różnice w leczeniu, dostępności technologii czy preferencjach pacjentów, mogą mieć wpływ na wyniki. Uwzględnienie tych danych w kontekście analizy dotyczącej Miofree® pozwala na pełniejsze zrozumienie efektów terapeutycznych w warunkach rzeczywistej opieki zdrowotnej i daje szerokie podstawy do wnioskowania o efektywności terapii w różnych scenariuszach klinicznych.

Do analizy dodatkowej włączono również 18 publikacji (Tabela 10). Ich wyniki przedstawione są w Rozdziale 6.

Tabela 10. Lista publikacji włączonych do analizy dodatkowej

Badanie	Referencja	Powód niezakwalifikowania do analizy głównej
RCT ATOM2	Chia, 2016 [36] : Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops	Brak grupy kontrolnej
	Chia, 2012 [37] : Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2)	
ATLAS	Li, 2024 [38] : Topical Atropine for Childhood Myopia Control: The Atropine Treatment Long-Term Assessment Study	Badanie nieinterwencyjne, kontynuacja badania bez grupy kontrolnej
RCT LAMP	Yam, 2022 [39]: Three-year clinical trial of low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: continued versus washout: phase 3 report.	Punkt końcowy: rebound

Badanie	Referencja	Powód niezakwalifikowania do analizy głównej
RCT WA-ATOM	Lee, 2024 [40] : Myopia progression following 0.01% atropine cessation in Australian children: Findings from the Western Australia - Atropine for the Treatment of Myopia (WA-ATOM) study	
RCT ATOM-J	Hieda, 2023 [41] : ATOM-J Study Group. Assessment of myopic rebound effect after discontinuation of treatment with 0.01% atropine eye drops in Japanese school-age children	
APP Study, NCT03911271	Hansen, 2025 [42] : 3-year results of 0.01% and 0.1% loading dose atropine treatment including washout in Danish children with myopia: a placebo-controlled, randomised clinical trial	
RCT CHAMP	Zadnik, 2024a [43] : NVK002 low-dose atropine 0.01% maintains myopia control during a fourth year of dosing and discontinuation does not cause rebound myopia progression	
Diaz-Llopis, 2018 (Hiszpania) [44]	Superdiluted atropine at 0.01% reduces progression in children and adolescents. A 5-year study of safety and effectiveness	Brak rzeczywistej randomizacji
Szwajkowska, 2021 (Polska) [45]	Evaluation of myopia management with atropine 0.01% in children in Poland.	Brak rzeczywistej randomizacji, zbyt krótki okres badania
Joachimsen, 2019 (Niemcy) [46]	Pilot Study on the Efficacy and Safety of 0.01% Atropine in German Schoolchildren with Progressive Myopia.	RWD
Perez-Flores, 2021 (Hiszpania) [47]	Multicenter Group of Atropine Treatment for Myopia Control (GTAM). A multicenter Spanish study of atropine 0.01% in childhood myopia progression.	
Perez-Flores, 2023 (Hiszpania) [48]	Age-related results over 2 years of the multicenter Spanish study of atropine 0.01% in childhood myopia progression.	
Simonaviciute, 2024 (Litwa) [49]	Myopia Control in Caucasian Children with 0.01% Atropine Eye Drops: 1-Year Follow-Up Study.	
Agarwal, 2022 (Indie) [50]	Role of 0.01% atropine in high myopic children of Moradabad, India (RAMCOM Study).	
Agarwal, 2025 (Indie) [51]	Longitudinal Study Evaluating the Impact of 0.01% Atropine in High Myopic Children (RAMCOM-II Study).	
Erdinest, 2023 (Izrael) [52]	Effective Decrease in Myopia Progression With Two Mechanisms of Management.	
Di Meglio, 2024 (Włochy) [53]	Treatment of progressive myopia with 0.01% Atropine in children and adolescents: an Italian 4-year follow-up study.	

RWD - dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real World Data*).

Ocena jakości badań włączonych zarówno do analizy głównej, jak i analizy dodatkowej została przedstawiona w Załączniku 11.4.

5.1. Analiza główna

5.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

5.2.1. Metodologia

Do głównej analizy zakwalifikowano wyłącznie badania randomizowane, które charakteryzowały się odpowiednią metodologią randomizacji, zapewniającą wysoką jakość dowodów. Selekcja ta miała na celu minimalizację ryzyka biasu, co jest kluczowe dla uzyskania wiarygodnych i obiektywnych wyników.

Wśród wybranych badań dominują zaślepienie, kontrolowane placebo – i tylko te zostaną poddane metaanalizie. Wyniki badań randomizowanych otwartych przedstawione są osobno. Cztery badania prowadzone były wieloośrodkowo, z czego jedno na terenie kilku państw (CHAMP). Osiem badań obejmuje populację wschodnioazjatycką, siedem reprezentuje uczestników Australii, Ameryki Płn. oraz Europy.

Wszystkie badania podają wyniki co najmniej rocznego stosowania atropiny. Spośród publikacji pochodzących z tych badań, dziesięć raportuje wyniki właśnie po 12 miesiącach, osiem po 24 miesiącach, dwie po 36 miesiącach i jedna po 60 miesiącach aktywnego leczenia. Publikacje raportujące wyniki, jakie uzyskali pacjenci po zaprzestaniu leczenia (tzw. *wash-out*) zostaną przedstawione w ramach analizy dodatkowej w rozdz. 6.2.

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

Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że wszystkie stosowane w badaniach preparaty niskostężonej atropiny odzwierciedlają efekt „klasowy” *low-dose atropine*, niezależnie od sposobu ich wytworzenia.

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszej oceny HTA uczestnicy mieli w pełni skorygowaną wadę refrakcji, zazwyczaj za pomocą standardowych jednoogniskowych okularów korekcyjnych, stanowiących element rutynowego postępowania (ang. *standard of care*, SoC), podczas gdy ocenianą interwencją była wyłącznie atropina (komparatorem dla atropiny było placebo w postaci soli fizjologicznej lub nośnika bez substancji czynnej). W części programów (m.in. chińskie badanie ChiCTR-IPD-16008844 oraz hiszpańskie badania Moriche-Carretero) grupa kontrolna była definiowana jako „brak atropiny, wyłącznie okulary jednoogniskowe”, natomiast w ramionach atropinowych pacjenci również korzystali z korekcji okularowej, która nie była traktowana jako odrębna interwencja, lecz jako wspólny standard opieki – wyniki tych badań nie będą metaanalizowane z wynikami badań, w których stosowano placebo.

W żadnym z uwzględnionych badań nie stosowano specjalistycznych rozwiązań optycznych ukierunkowanych na kontrolę progresji krótkowzroczności (np. ortokorekcji, soczewek wieloogniskowych czy DIMS) jako części protokołu badawczego, a dzieci nie pozostawały bez korekcji refrakcji. W konsekwencji porównania kliniczne w ramach niniejszej oceny HTA dotyczą wpływu leczenia atropiną o stężeniu 0,01% ponad wspólny dla wszystkich ramion standard korekcji optycznej.

Część z wybranych do analizy badań klinicznych testuje różne stężenia atropiny, jednak do analizy klinicznej wybrano wyłącznie te publikacje, które referują wyniki uzyskane wśród uczestników otrzymujących lek w stężeniu 0,01%.

Szczegóły wybranych badań/publikacji przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Ogólna charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Badanie, projekt	Publikacja	Follow-up, mies.	Interwencja (wytwórca)	Komparator	Punkty końcowe*
Zaślepienie					
LAMP RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, jednoosrodkowe (Hong Kong)	Yam, 2019	12	Atropina 0,01% od centralnego wytwórcy (<i>Aseptic Innovative Medicine</i>), QD	Placebo (0,9% NaCl)	SER, AL., AEs
ATOM-J RCT, podwójnie maskowane, placebo-kontrolowane, wieloosrodkowe (Japonia)	Hieda, 2021	24	Atropina 0,01%, centralnie wytwarzana na potrzeby badania ATOM-J, QD	Placebo (nośnik bez substancji czynnej)	SER, AL., AEs
WA-ATOM RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, jednoosrodkowe (Australalia)	Lee, 2022	12	Atropina 0,01% QD (brak szczegółów)	Placebo (nośnik bez substancji czynnej)	SER, AL., AEs
		24			
PEDIG		12			

Badanie, projekt	Publikacja	Follow-up, mies.	Interwencja (wytwórca)	Komparator	Punkty końcowe*
RCT, podwójnie maskowane, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe (USA)	Repka, 2023	24	Atropina 0,01%, bez konserwantów, produkowana przemysłowo (<i>Vyluma Inc</i>), QD	Placebo (nośnik bez substancji czynnej)	SER, AL, AEs
MOSAIC RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe (Irlandia)	Loughman, 2024	24	Atropina 0,01%, bez konserwantów, produkowana przemysłowo (<i>Nevakar Inc</i>), QD	Placebo (nośnik bez substancji czynnej)	SER, AL, AEs
APP Study, NCT03911271 RCT, podwójnie maskowane, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe (Dania)	Hansen, 2023	12	Atropina 0,01%, przygotowywana przez aptekę szpitalną jako lek recepturowy, konserwowana chlorkiem benzalkoniowym, QD	Placebo (nośnik bez substancji czynnej)	SER, AL, AEs
	Hansen, 2024	24			
RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe (Indie)	Sharma, 2023	12	Atropina 0,01% QD (brak szczegółów)	Placebo (0,9% NaCl)	SER, AL, AEs
RCT, jednostronnie zaślepione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe (Indie)	Sen, 2022	24	Atropina 0,01% QD (brak szczegółów)	Placebo (0,9% NaCl)	SER, AL, AEs
NCT03374306 RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe (Hong Kong)	Chan, 2022	18	Atropina 0,01% QD (brak szczegółów)	Placebo (0,9% NaCl)	SER, AL, AEs
CHAMP RCT, podwójnie maskowane, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe (Ameryka Płn, Europa)	Zadnik, 2023	36	NVK002** - opracowana przemysłowo, stabilna, wolna od konserwantów formuła 0,01% atropiny, QD	Placebo (nośnik bez substancji czynnej)	SER, AL
ChiCTR-IOR-17013898 RCT, podwójnie zaślepione badanie, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe (Chiny)	Wei, 2020	12	Atropina 0,01% o nowatorskiej formułacji, wytwarzana centralnie dla całego badania, QD	Placebo	SER, AL, AEs
RCT ORANGE RCT, podwójnie zaślepione, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe (Japonia)	Ohno-Matsui, 2026	12	Atropina 0,01% o wytwarzana przez Santen Pharmaceutical, QD	Placebo (nośnik bez substancji czynnej)	SER, AL, AEs
		24			
Otwarte					
RCT, otwarte, brak placebo (kontrolą była grupa bez leczenia), jednoośrodkowe (Chiny)	Zhao, 2021	12	Atropina bez konserwantów, 0,01%, QD (<i>Shenyang Xingqi Pharma</i>)	Brak leczenia farmakol.	SER, AL, AEs
ChiCTR-IPD-16008844 RCT, otwarte, brak placebo (kontrolą była grupa bez leczenia), jednoośrodkowe (Chiny)	Fu, 2020	12	Atropina 0,01%, wytwarzana recepturowo, konserwowana etylparabenem, QD	Brak leczenia farmakol.	SER, AL, AEs
	Cui, 2021	24			

Badanie, projekt	Publikacja	Follow-up, mies.	Interwencja (wytwórca)	Komparator	Punkty końcowe*
RCT, otwarte, brak placebo (kontrolą była grupa bez leczenia), jednośrodkowe (Hiszpania)	Moriche-Carretero, 2021	24	Atropina recepturowa 0,01%, QD	Brak leczenia farmakol.	SER, AL
RCT, otwarte, brak placebo (kontrolą była grupa bez leczenia), jednośrodkowe (Hiszpania)	Moriche-Carretero, 2024	12	Atropina recepturowa 0,01%, QD	Brak leczenia farmakol.	SER, AL, AEs
		36			
		60			

*istotne w analizie klinicznej skuteczności atropiny w stężeniu 0,01%; szczegółowy ich opis przedstawiono w Załączniku 11.5

**preparat rozwijany w badaniu CHAMP jako odrębny produkt leczniczy

SER - ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*); AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); QD - raz dziennie (ang. *once daily*).

5.2.2. Populacja

Większość analizowanych badań koncentruje się na dzieciach w wieku szkolnym (najczęściej 6-12 lat) z umiarkowaną krótkowzrocznością, zazwyczaj w zakresie od -0,50 D do -6,00 D. Wspólnym mianownikiem kryteriów włączenia jest ograniczony astygmatyzm (zwykle do 1,5 D) oraz w niektórych przypadkach, udokumentowana progresja wady wzroku przed rozpoczęciem badania. Z analizy wykluczano systematycznie osoby z chorobami współistniejącymi, takimi jak zez, amblyopia, jaskra czy zaćma, a także pacjentów, którzy wcześniej stosowali inne metody kontroli krótkowzroczności (np. soczewki ortokorekcyjne) lub wykazują alergię na atropinę. Dodatkowo, istotnym przeciwwskazaniem w wielu badaniach były poważne schorzenia ogólnoustrojowe, w tym kardiologiczne i oddechowe. Szczegółową charakterystykę badanych populacji przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Charakterystyka populacji objętych badaniami włączonymi do analizy głównej

Badanie, lokalizacja	Publikacja	Liczba uczestników , N		Średnia wieku	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		Atropina 0,01%	Kontrola			
Populacje zachodnie						
CHAMP (Ameryka Płn, Europa)	Zadnik, 2023	164	165	8,9	Wiek 3-17 lat; SER: -0,50 do -6,00 D ; astygmatyzm ≤ 1,50 D; anizometropia < 1,50 D.	Wcześniejsze leczenie krótkowzroczności; stosowanie leków antymuskarynowych; chirurgia oka, jaskra, zaćma.
WA-ATOM (Australia)	Lee, 2022	104	49	11-12	Wiek 6-16 lat; SER ≤ -1,50 D ; astygmatyzm ≤ 1,50 D; progresja ≥ 0,50 D/rok .	Choroby oczu (amblyopia, zez); schorzenia ogólnoustrojowe; wcześniejsze stosowanie atropiny lub OK.
PEDIG (USA)	Repka, 2023	125	62	10,1	Wiek 5-12 lat; SER -1,00 do -6,00 D .	Wcześniejsza kontrola myopii (ortokorekcja, soczewki); poważne schorzenia okulistyczne.
MOSAIC (Irlandia)	Loughman , 2024	167	83	11,8	Wiek 6-16 lat; SER ≤ -0,50 D w obu oczach.	Astygmatyzm > 2,50 D; anizometropia > 1 D; IOP ≥ 21 mmHg; alergia na atropinę; wcześniejsze leczenie.

Badanie, lokalizacja	Publikacja	Liczba uczestników , N		Średnia wieku	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		Atropina 0,01%	Kontrola			
APP Study, NCT03911271 (Dania)	Hansen, 2023	32	32	9,4	Wiek 6-12 lat; SER ≤ -1 D (6-9 lat) lub ≤ -2 D (9-12 lat) ; astygmatyzm < 1,5 D.	Patologie siatkówki; choroby układowe; chirurgia oka; wcześniejsze leczenie.
	Hansen, 2024					
RCT (Hiszpania)	Moriche-Carretero, 2021	171	168	7,3	Rasa kaukaska, wiek 5-11 lat; SER -0,50 do -4,50 D ; astygmatyzm ≤ 1,50 D; anizometropia ≤ 1,00 D.	Choroby ogólnoustrojowe; wcześniactwo; wcześniejsza operacja rogówki.
RCT (Hiszpania)	Moriche-Carretero, 2024	184	177	6,7	SE -1,00 do -4,00 D; progresja 0,50 D w ciągu 6 miesięcy ; brak alergii na atropinę.	Wada poza zakresem; trudności z przeprowadzeniem biometrii lub refrakcji.
Populacje Azji Wschodniej						
RCT (Indie)	Sharma, 2023	100	100	9,5	Wiek 5-12 lat; krótkowzroczność -0,5 do -10,0 D .	Astygmatyzm ≥ 1,5 D; wrodzone choroby oczu; jaskra, zez; alergia lub wcześniejsze leczenie.
ATOM-J (Japonia)	Hieda, 2021	84	84	bd	Wiek 6-12 lat; SER -1,00 do -6,00 D ; astygmatyzm ≤ 1,50 D; historia progresji; dobra ostrość wzroku.	Zez, amblyopia; choroby serca lub układu oddechowego; wcześniejsze stosowanie metod kontroli miopii.
RCT (Indie)	Sen, 2022	73	72	bd	Wiek 5-15 lat; krótkowzroczność > 2 D .	Historia chirurgii okulistycznej; przewlekłe choroby oczu (zez, amblyopia).
ChiCTR-IPD-16008844 (Chiny)	Fu, 2020	119	100	9,3	Wiek 6-14 lat; SER -1,25 do -6,00 D ; astygmatyzm < 2,0 D; IOP 10–21 mmHg.	Wcześniejsze stosowanie atropiny, pirenzepiny lub soczewek OK; brak współpracy pacjenta.
	Cui, 2021					
LAMP (Hong Kong)	Yam, 2019	110	111	8,2	Wiek 4-12 lat; wada ≥ -1,0 D ; astygmatyzm ≤ 2,5 D; progresja ≥ 0,5 D/rok .	Zaćma, choroby siatkówki, amblyopia, zez; choroby ogólnoustrojowe; wcześniejsze leczenie.
NCT03374306 (Hong Kong)	Chan, 2022	34	27	8,6	Wiek 7-10 lat; SER -0,50 do -5,00 D ; astygmatyzm < 1,00 D; prawidłowe widzenie barw.	Zez, amblyopia; choroby układowe; historia padaczki.
ChiCTR-IOR-17013898 (Chiny)	Wei, 2020	76	83	9,6	Wiek 6-12 lat; SER -1,00 do -6,00 D ; astygmatyzm ≤ 1,50 D; IOP < 21 mmHg.	Zaćma, jaskra, zez, amblyopia; wcześniejsze leczenie (soczewki, atropina); alergia na składniki.
RCT (Chiny)	Zhao, 2021	20	20	9,7	SER ≥ -1,00 D (sferycznie -1 do -6) ; astygmatyzm ≤ -1,00 D.	Noszenie soczewek w ciągu 3 dni przed badaniem; jaskra, zez; choroby serca; wcześniejsze leczenie.
ORANGE (Japonia)	Ohno-Matsui, 2026	99	99	9,4	Wiek 5-15 lat; SER -1,00 do -6,00 D ; historia progresji	Wcześniejsze stosowanie soczewek lub leków kontrolujących miopię; choroby oczu inne niż miopia, choroby ogólnoustrojowe, alergia na atropinę.

SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*); D – dioptrie; IOP - ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*).

5.3. Ocena progresji miopii - wyniki zmiany SER względem baseline

Wyniki dotyczące zmian równoważnika sferycznego refrakcji, ocenianego u dzieci i młodzieży podczas stosowania atropiny w stężeniu 0,01% raportuje 17 publikacji, przy czym Lee 2022, Repka 2023 oraz Loughman 2024 podają wyniki z dwóch punktów odcięcia a Moriche-Carretero 2024 z trzech (jest to badanie długofalowe). Zebrane wyniki przedstawia poniższa tabela. Wyniki, które osiągnęły poziom istotności statystycznej, prezentowane są pogrubioną czcionką.

Tabela 13. Wyniki zmiany SER względem baseline w analizowanych populacjach

Publikacja	Follow-up, mies.	Typ komparatora	N	Atropina 0,01%, D ± SD	N	Komparator, D ± SD	p-value
Zaślepienie							
Lee, 2022	12	Placebo	104	-0,31 ± 0,044*	49	-0,53 ± 0,462*	p < 0,05*
Hansen, 2023	12	Placebo	32	-0,46 ± 0,30*	32	-0,65 ± 0,34*	p = 0,14
Repka, 2023	12	Placebo	125	-0,39 ± 0,36*	62	-0,45 ± 0,35*	p > 0,05*
Loughman, 2024	12	Placebo	167	-0,24 ± 0,41	83	-0,27 ± 0,47	p=0,76
Yam, 2018	12	Placebo	110	-0,59 ± 0,61	111	-0,81 ± 0,53	p < 0,05
Sharma, 2023	12	Placebo	50	-0,31 ± 0,55	50	-0,80 ± 1,65	p < 0,05
Ohno-Matsui, 2026	12	Placebo	99	-0,66 ± 0,47	99	-0,95 ± 0,59	p < 0,0006
Wei, 2020	12	Placebo	110	-0,49 ± 0,42	110	-0,76 ± 0,50	p < 0,05
Hieda, 2021	12	Placebo	84	-0,69 ± 0,414*	84	-0,77 ± 0,437	p = 0,215
Chan, 2022**	18	Placebo	36	-0,70 ± 0,39	35	-0,66 ± 0,41	p = 0,63
Loughman, 2024	24	Placebo	167	-0,53 ± 0,56	83	-0,63 ± 0,65	p = 0,07
Repka, 2023	24	Placebo	125	-0,78 ± 0,64*	62	-0,74 ± 0,60*	p = 0,68
Lee, 2022	24	Placebo	104	-0,64 ± 0,044*	49	-0,78 ± 0,462*	p = 0,35*
Hansen, 2024	24	Placebo	32	-0,92 ± 0,234*	32	-1,18 ± 0,228*	p = 0,02
Sen, 2022	24	Placebo	73	-0,33 ± 0,31	72	-0,88 ± 0,22	p < 0,001
Hieda, 2021	24	Placebo	84	-1,26 ± 0,42	84	-1,48 ± 0,42	p < 0,001
Ohno-Matsui, 2026	24	Placebo	99	-1,31 ± 0,71	99	-1,65 ± 0,90	p < 0,0001
Zadnik, 2023	36	Placebo	164	-1,00 ± 1,89*	165	-1,28 ± 1,81*	p < 0,001

Publikacja	Follow-up, mies.	Typ komparatora	N	Atropina 0,01%, D ± SD	N	Komparator, D ± SD	p-value
Otwarte							
Zhao, 2021	12	Okulary	20	-0,34 ± 0,16	20	-1,30 ± 0,44	p < 0,05
Fu, 2020	12	Okulary	119	-0,47 ± 0,45	100	-0,70 ± 0,60	p < 0,05
Moriche-Carretero, 2024	12	Brak leczenia	184	-0,05 ± 0,07*	177	-0,59 ± 0,07*	p < 0,0001*
Cui, 2021	24	Okulary	280	-0,93 ± 0,59	120	-1,33 ± 0,72	p < 0,001
Moriche-Carretero, 2021	24	Brak leczenia	171	-0,51 ± 0,39	168	-0,76 ± 0,37	p < 0,001
Moriche-Carretero, 2024	36	Brak leczenia	184	-0,15 ± 0,92*	177	-0,71 ± 1,02*	p < 0,001
Moriche-Carretero, 2024	60	Brak leczenia	184	-0,63 ± 0,912*	177	-0,92 ± 1,026	p < 0,001*

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

W jedenastu publikacjach przedstawiono wyniki uzyskane po 12 miesiącach stosowania atropiny w stężeniu 0,01% w postaci kropli do oczu. Dodatkowo publikacja Chan 2022, mimo że raportuje wyniki po 18 miesiącach obserwacji, prezentuje je w przeliczeniu na wartości roczne, co umożliwia ich porównanie z pozostałymi badaniami. Dziewięć publikacji zawiera dane po 24 miesiącach leczenia, dwie – po 36 miesiącach, natomiast jedna obejmuje wyniki po 60 miesiącach stosowania leku.

5.3.1. Metodyka metaanalizy wyników SER

Metaanalizę przeprowadzono w celu ilościowej syntezy wyników badań klinicznych oceniających skuteczność atropiny w stężeniu 0,01% w spowalnianiu progresji krótkowzroczności, mierzonej zmianą sferycznego ekwiwalentu refrakcji względem wartości wyjściowej. Do analizy włączono wyłącznie randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo, spełniające kryteria kwalifikacji opisane w rozdziale 5.2.

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

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

Efekt leczenia wyrażono jako średnią różnicę ważoną w zmianie SER pomiędzy grupą otrzymującą atropinę a grupą kontrolną. Analizy przeprowadzono oddzielnie dla punktów

czasowych 12 i 24 miesięcy. W przypadku badań raportujących wyniki w innych punktach czasowych (np. po 18 miesiącach), dane uwzględniano wyłącznie w sytuacji, gdy autorzy przedstawiali wyniki w przeliczeniu na rok obserwacji.

5.3.2. Metaanaliza wyników SER populacji zachodniej

Do metaanalizy w populacji zachodniej włączono cztery randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo: Lee 2022, Repka 2023, Hansen 2024 oraz Loughman 2024, raportujące wyniki po 12 i/lub 24 miesiącach stosowania atropiny w stężeniu 0,01%.

Wyniki po 12 miesiącach

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

Heterogeniczność wyników była umiarkowana ($I^2 = 44,9\%$), a test Cochrańa Q nie wykazał istotności statystycznej ($p = 0,1421$). Niemniej jednak, ze względu na kliniczne zróżnicowanie włączonych badań, zastosowanie modelu efektów losowych uznano za metodologicznie uzasadnione.

Wyniki po 24 miesiącach

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

W tym horyzoncie czasowym obserwowano istotną heterogeniczność wyników ($I^2 = 62,3\%$), a test Cochrańa Q osiągnął istotność statystyczną ($p = 0,0468$), co dodatkowo potwierdza zasadność zastosowania modelu efektów losowych w analizie podstawowej.

Tabela 3. Wyniki metaanalizy (random effects) średnich różnic w zmianie sferycznego ekwiwalentu refrakcji (SER) – populacja zachodnia

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

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

5.3.3. Metaanaliza wyników SER całej populacji

W analizie obejmującej całą populację badaną, w tym badania prowadzone w Azji Wschodniej, obserwowano spójny kierunek efektu leczenia na korzyść atropiny w stężeniu 0,01%. Jednocześnie analiza ta charakteryzowała się istotnie wyższą heterogenicznością pomiędzy badaniami w porównaniu z analizą ograniczoną do populacji zachodniej.

Zwiększona niespójność efektów leczenia w analizie całej populacji najprawdopodobniej wynika z istotnych różnic pomiędzy populacjami, obejmujących uwarunkowania genetyczne, czynniki środowiskowe (m.in. intensywność edukacji, czas spędzany na pracy/nauce z bliska i ekspozycja na światło dzienne), a także odmienne tempo naturalnej progresji krótkowzroczności w populacjach azjatyckich. Z tego względu niniejsza analiza została zaplanowana i przeprowadzona jako analiza uzupełniająca, służąca ocenie spójności kierunku efektu leczenia w różnych warunkach geograficznych i epidemiologicznych, a nie jako podstawa do wnioskowania klinicznego w populacji docelowej w Polsce.

Wyniki po 12 miesiącach

Do metaanalizy obejmującej 12-miesięczny okres obserwacji włączono dziewięć randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo: Lee 2022, Hansen 2023, Repka 2023, Loughman 2024, Yam 2018, Sharma 2023, Ohno-Matsui 2026, Wei 2020, Hieda 2021. W modelu efektów stałych uzyskano łączny efekt leczenia równy **WMD = 0,1565 D** (95% CI: 0,1099-0,2030; **p < 0,0001**), co wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą progresję krótkowzroczności w grupie leczonej atropiną w porównaniu z komparatorem.

Jednocześnie stwierdzono umiarkowaną do znacznej heterogeniczność wyników ($I^2 = 56,9\%$), a test Cochran Q wykazał istotność statystyczną ($p = 0,0173$). W związku z tym za bardziej adekwatny do syntezy danych uznano model efektów losowych, w którym łączny efekt leczenia wyniósł: **WMD = 0,1705 D** (95% CI: 0,0965-0,2445; **p < 0,0001**).

W analizie 12-miesięcznej nie stwierdzono istotnych statystycznie przesłanek wskazujących na obecność stronniczości publikacyjnej – zarówno test Begga–Mazumbara, jak i test Eggera nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki po 24 miesiącach

Do metaanalizy obejmującej 24-miesięczny okres obserwacji włączono siedem randomizowanych badań klinicznych: Lee 2022, Repka 2023, Hansen 2024, Loughman 2024, Sen 2022, Hieda 2021, Ohno-Matsui 2026. W modelu efektów stałych uzyskano łączny efekt leczenia równy **WMD = 0,3038 D** (95% CI: 0,2537–0,3539; **p < 0,0001**).

Jednak heterogeniczność efektów leczenia była bardzo wysoka ($I^2 = 89,3\%$), a test Cochran Q wykazał istotność statystyczną ($p < 0,0001$), co jednoznacznie wskazuje na brak zasadności łączenia wyników w modelu efektów stałych. W konsekwencji jako analizę podstawową przyjęto model efektów losowych.

W modelu efektów losowych łączny efekt leczenia wyniósł: **WMD = 0,2295 D** (95% CI: 0,0689-0,3901; **p = 0,0051**), potwierdzając istotne statystycznie ograniczenie progresji krótkowzroczności w grupie atropiny również w dłuższym horyzoncie czasowym.

Testy stroniczości publikacyjnej przeprowadzone dla analizy 24-miesięcznej wykazały wyniki graniczne (test Begga–Mazumbara oraz test Eggera), co może sugerować możliwość występowania stroniczości publikacyjnej lub efektu małych badań. Zjawisko to powinno być uwzględnione w interpretacji długoterminowych wyników.

Tabela 3. Wyniki metaanalizy (random effects) średnich różnic w zmianie sferycznego ekwiwalentu refrakcji (SER) – cała populacja

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

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

5.4. Ocena progresji miopii – wyniki zmiany AL względem baseline

Wyniki dotyczące zmiany osiowej długości gałki ocznej, ocenianej u dzieci i młodzieży podczas stosowania atropiny w stężeniu 0,01% raportuje 17 publikacji, przy czym Lee 2022, Repka 2023 oraz Loughman 2024 podają wyniki z dwóch punktów odcięcia a Moriche-Carretero 2024 z trzech. Zebrane wyniki przedstawia poniższa tabela. Wyniki, które osiągnęły poziom istotności statystycznej, prezentowane są pogrubioną czcionką.

Tabela 14. Wyniki zmiany AL względem baseline w analizowanych populacjach

Publikacja	Follow-up, mies.	Typ komparatora	N	Atropina 0,01%, mm $\pm$ SD	N	Komparator, mm $\pm$ SD	p-value
Zaślepienie							
Lee, 2022	12	Placebo	104	0,16 $\pm$ 0,018*	49	0,25 $\pm$ 0,174*	p < 0,05*
Hansen, 2023	12	Placebo	32	0,27 $\pm$ 0,48	32	0,34 $\pm$ 0,90	p = 0,16
Repka, 2023	12	Placebo	125	0,3 $\pm$ 1,13*	62	0,3 $\pm$ 0,8*	p > 0,05*
Loughman, 2024	12	Placebo	167	0,20 $\pm$ 0,19	83	0,24 $\pm$ 0,20	p=0,25
Yam, 2018	12	Placebo	110	0,36 $\pm$ 0,29	111	0,41 $\pm$ 0,22	p = 0,18
Sharma, 2023	12	Placebo	50	0,11 $\pm$ 0,22	50	0,23 $\pm$ 0,44	p < 0,05

Publikacja	Follow-up, mies.	Typ komparatora	N	Atropina 0,01%, mm ± SD	N	Komparator, mm ± SD	p-value
Wei, 2020	12	Placebo	110	0,32 ± 0,19	110	0,41 ± 0,19	p < 0,05
Hieda, 2021	12	Placebo	84	0,35 ± 0,207*	84	0,39 ± 0,207*	p = 0,2
Chan, 2022*	18	Placebo	36	0,32 ± 0,16	35	0,30 ± 0,22	p = 0,52
Loughman, 2024	24	Placebo	167	0,33 ± 0,27	83	0,40 ± 0,31	p = 0,009
Lee, 2022	24	Placebo	104	0,34 ± 0,018*	49	0,38 ± 0,174*	p = 0,48*
Repka, 2023	24	Placebo	125	0,5 ± 1,21*	62	0,5 ± 0,8*	p > 0,05*
Hansen, 2024	24	Placebo	32	0,47 ± 0,81*	32	0,57 ± 0,57*	p = 0,02
Sen, 2022	24	Placebo	73	0,115 ± 0,12	72	0,306 ± 0,13	p < 0,001
Hieda, 2021	24	Placebo	84	0,63 ± 0,184*	84	0,77 ± 0,184*	p < 0,001
Ohno-Matsui, 2026	24	Placebo	99	0,64 ± 0,31	99	0,74 ± 0,36	p < 0,05
Zadnik, 2023	36	Placebo	133	0,75 ± 1,19*	144	0,76 ± 1,21*	p < 0,05*
Otwarte							
Moriche-Carretero, 2024	12	Brak leczenia	184	0,04 ± 0,94*	177	0,05 ± 1,29*	p = 0,933*
Zhao, 2021	12	Okulary	20	0,24 ± 0,12	20	0,72 ± 0,21	p < 0,05
Fu, 2020	12	Okulary	119	0,37 ± 0,22	100	0,46 ± 0,35	p < 0,05
Cui, 2021	24	Okulary	280	0,72 ± 0,31	120	0,88 ± 0,35	p < 0,001
Moriche-Carretero, 2021	24	Brak leczenia	171	0,20 ± 0,20	168	0,37 ± 0,27	p < 0,001
Moriche-Carretero, 2024	36	Brak leczenia	184	0,18 ± 0,068*	177	0,19 ± 0,095*	p < 0,001
Moriche-Carretero, 2024	60	Brak leczenia	184	0,26 ± 0,933*	177	0,49 ± 1,25*	p < 0,001*

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

W dziesięciu publikacjach przedstawiono wyniki uzyskane po 12 miesiącach stosowania atropiny w stężeniu 0,01% w postaci kropli do oczu. Dodatkowo publikacja Chan 2022, mimo że raportuje wyniki po 18 miesiącach obserwacji, prezentuje je w przeliczeniu na wartości roczne, co umożliwia ich porównanie z pozostałymi badaniami. Dziewięć publikacji zawiera dane po 24 miesiącach leczenia, dwie – po 36 miesiącach, natomiast jedna obejmuje wyniki po 60 miesiącach stosowania leku.

5.4.1. Metodyka metaanalizy wyników AL

Metaanalizę zmian osiowej długości gałki ocznej (AL) przeprowadzono analogicznie do metaanalizy SER. Do syntezy ilościowej włączono wyłącznie randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo, spełniające kryteria kwalifikacji i jakości opisane w rozdziale

5.2. Efekt leczenia wyrażono jako średnią różnicę ważoną (WMD) w zmianie AL (mm) pomiędzy grupą atropiny 0,01% a grupą kontrolną (placebo). Analizy wykonano oddzielnie dla:

- populacji zachodniej (badania prowadzone w Australii/Europie/Ameryce Północnej),
- całej populacji (łącznie z badaniami przeprowadzonymi w Azji Wschodniej).

5.4.2. Metaanaliza wyników AL populacji zachodniej

W analizie ograniczonej do populacji zachodniej (Lee 2022, Repka 2023, Hansen 2023, Loughman 2024) obserwowano spójny kierunek efektu wskazujący na mniejsze wydłużanie osiowe gałki ocznej (AL) w grupie atropiny 0,01% w porównaniu z placebo.

Wyniki po 12 miesiącach

Łączny efekt leczenia wyniósł **WMD = -0,0604 mm** (95% CI: -0,0989 do -0,0219; **p = 0,0021**), co wskazuje na istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu AL w grupie atropiny. Heterogeniczność nie była istotna ($I^2 = 0\%$; $p = 0,6327$), dlatego wyniki modeli efektów stałych i losowych były identyczne.

Wyniki po 24 miesiącach

Łączny efekt leczenia wyniósł **WMD = -0,0506 mm** (95% CI: -0,0971 do -0,0042; **p = 0,0326**), również potwierdzając istotne statystycznie ograniczenie progresji AL w grupie atropiny, przy braku heterogeniczności ($I^2 = 0\%$; $p = 0,9072$).

Efekt w populacji zachodniej jest statystycznie istotny, ale niewielki (rzędu ~0,05-0,06 mm). Jest to kierunek spójny z obserwacjami dla SER, przy czym część badań indywidualnie może nie osiągać istotności – metaanaliza zwiększa moc i umożliwia wykazanie efektu łącznego.

Tabela 3. Wyniki metaanalizy średnich różnic w zmianie osiowej długości gałki ocznej (AL) – populacja zachodnia

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

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

5.4.3. Metaanaliza wyników AL całej populacji

Analiza obejmująca całą populację (populacje zachodnie + badania z Azji) potwierdziła kierunek efektu na korzyść atropiny 0,01%, ale wykazała wyraźnie wyższą heterogeniczność, szczególnie w horyzoncie 24 miesięcy.

Wyniki po 12 miesiącach

Do metaanalizy włączono osiem badań. Łączny efekt leczenia wyniósł **WMD = -0,0651 mm** (95% CI: -0,0901 do -0,0401; **p < 0,0001**). Heterogeniczność nie była istotna ($I^2 = 0\%$; $p = 0,7622$), a więc wynik modelu efektów stałych i losowych był taki sam. Nie stwierdzono przesłanek stronniczości publikacyjnej (Begg i Egger – nieistotne).

Wyniki po 24 miesiącach

Do metaanalizy włączono siedem badań. W modelu efektów stałych uzyskano łączny efekt **WMD = -0,1298 mm** (95% CI: -0,1556 do -0,1041; **p < 0,0001**), jednak heterogeniczność była istotna i wysoka ($I^2 = 71,3\%$; $p = 0,0019$). W konsekwencji jako bardziej adekwatny do syntezy przyjęto model efektów losowych, w którym łączny efekt wyniósł: **WMD = -0,1079 mm** (95% CI: -0,1656 do -0,0502; **p = 0,0002**). Testy Begg'a i Egger'a nie wskazywały na stronniczość publikacyjną (nieistotne).

Tabela 3. Wyniki metaanalizy średnich różnic w zmianie osiowej długości gałki ocznej (AL) – cała zachodnia

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

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

Uzyskany wynik dla całej populacji potwierdza korzystny efekt atropiny 0,01% w zakresie ograniczenia przyrostu AL, natomiast wysoka heterogeniczność (szczególnie dla 24 miesięcy) wskazuje na istotne różnice pomiędzy badaniami.

Wyniki metaanalizy potwierdzają, że atropina 0,01% wiąże się z istotnym statystycznie ograniczeniem wydłużania osiowej gałki ocznej zarówno w populacji zachodniej, jak i w analizie całej populacji. W populacji zachodniej efekt jest niewielki (ok. 0,05-0,06 mm) i charakteryzuje się brakiem heterogeniczności, natomiast w analizie całej populacji, szczególnie w obserwacji 24-miesięcznej, heterogeniczność jest wysoka, co ogranicza możliwość bezpośredniego przenoszenia wniosków na populację docelową w Polsce i uzasadnia traktowanie tej analizy jako uzupełniającej.

5.5. Ocena bezpieczeństwa stosowania atropiny 0,01%

Piętnaście randomizowanych badań miało wśród punktów końcowych ocenę bezpieczeństwa stosowania atropiny 0,01% w populacji pediatrycznej. Wyniki otrzymane w trakcie prowadzenia interwencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania atropiny w populacji pediatrycznej

Badanie, lokalizacja	Publikacja	Główne wyniki bezpieczeństwa
RCT LAMP (Hong-Kong)	Yam, 2019	Brak różnic między atropiną 0,01% a placebo. Lek był ogólnie dobrze tolerowany, z minimalnymi efektami ubocznymi
RCT CHAMP (Ameryka Płn, Europa)	Zadnik, 2023	Atropina miała podobny profil bezpieczeństwa do placebo, z wyjątkiem drobnych objawów ocznych, takich jak fotofobia i podrażnienie oczu
RCT ATOM-J (Japonia)	Hieda, 2021	Alergiczne zapalenie spojówek u 2,4% pacjentów (podobnie jak w placebo).
RCT WA-ATOM (Australia)	Lee, 2022	Dwa przypadki bólu lub uczucia ciężkości w oku, jeden przypadek rozmytego widzenia do blizy. Bez skarg na światłowstręt
RCT PEDIG (USA)	Repka, 2023	Częste pieczenie przy zakraplaniu (72%), ale w grupie placebo było ono wyższe (82%); fotofobia (26% vs 27%), zamglone widzenie (14% vs 16%). W grupie atropiny 89% AEs zostało uznanych za łagodne, w grupie placebo 90%.
RCT MOSAIC (Irlandia)	Loughman, 2024	17% w grupie atropiny 0,01% i 13% w grupie placebo zgłaszało podrażnienie oczu, przejściowe zamglenie widzenia przy patrzeniu blisko, rozszerzenie źrenicy czy wysypka na powiece.
RCT (Dania)	Hansen, 2024	Wzrost IOP był obecny w każdej grupie, jednak pozostał w normach i nie wykazywał istotnych różnic między grupami leczonymi atropiną a grupą placebo; 5 przypadków podrażnienia oczu/ zaczerwienienia; nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych
RCT (Hiszpania)	Moriche-Carretero, 2024	W badaniu nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych po 5 latach stosowania atropiny 0,01%. Tylko 1 dziecko przerwało leczenie z powodu niewyraźnego widzenia
RCT (Indie)	Sharma, 2023	Fotofobia była łatwa do kontrolowania; nie zaobserwowano istotnych zmian w rozmiarze źrenicy; nie stwierdzono żadnych poważnych AEs, takich jak zmiany IOP czy reakcje alergiczne.
RCT (Indie)	Sen, 2022	Nie zaobserwowano istotnych przypadków fotofobii, rozszerzenie źrenicy nie miało wpływu na codzienne funkcjonowanie dzieci
RCT (Hong-Kong)	Chan, 2022	Fotofobia była łagodna i występowała tylko u części dzieci
RCT (Chiny)	Wei, 2020	Fotofobia u 4,5% dzieci stosujących atropinę 0,01%
RCT (Chiny)	Cui, 2021	Światłowstręt w pełnym słońcu u 23-24% dzieci; ustępował po użyciu okularów przeciwsłonecznych; żadne z dzieci nie zgłosiło reakcji alergicznych
RCT (Chiny)	Zhao, 2021	Brak wpływu atropiny 0,01% na ciśnienie wewnątrzgałkowe, wydzielanie łez oraz stabilność filmu łzowego
RCT ORANGE (Japonia)	Ohno-Matsui, 2026	Najczęstszy objaw: światłowstręt (4,0% dla atropiny 0,01%); zmiany w IOP były minimalne i nie stanowiły istotnego problemu

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

Wszystkie badania oceniające bezpieczeństwo stosowania atropiny 0,01% w leczeniu krótkowzroczności wykazują, że terapia ta jest ogólnie dobrze tolerowana. Większość pacjentów nie doświadczała istotnych działań niepożądanych, a efekty uboczne, takie jak fotofobia, podrażnienie oczu, czy zmniejszone widzenie do blizy, były rzadkie i miały łagodne nasilenie. W przypadku kilku pacjentów wystąpiły krótkotrwałe reakcje alergiczne, takie jak

zapalenie spojówek, ale nie były one poważne i nie wymagały przerwania leczenia. Ponadto, w większości badań, tylko niewielki odsetek dzieci musiał przerwać terapię z powodu objawów ubocznych, co sugeruje, że atropina 0,01% jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci.

5.6. Ocena zmiany jakości życia podczas stosowania atropiny 0,01%

Dane dotyczące wpływu atropiny na zmianę jakości życia związaną z widzeniem (ang. *Vision-related quality of life*, VR-QoL) w populacji pediatrycznej są ograniczone, gdyż większość badań koncentruje się na skuteczności klinicznej, a nie na perspektywie pacjenta. W ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano tylko jedną pracę, tj. opublikowany w 2022 roku przegląd narracyjny Lipsona i wsp. [54], w którym oceniono wpływ metod kontroli miopii na VR-QoL, jednak obejmuje on tylko jedno badanie oparte o populację będącą przedmiotem tej analizy (badanie LAMP).

Wyniki i komentarze Lipsona i wsp. wskazują, że stosowanie nisko stężonej atropiny nie wiąże się z istotnym pogorszeniem VR-QoL w porównaniu z placebo w okresie krótkoterminowym. W badaniu LAMP nie wykazano istotnych różnic w ogólnych wynikach kwestionariusza VFQ-25 ani w poszczególnych jego domenach, Lamp i wsp. zwracają jednak uwagę, że narzędzie to nie było walidowane ani dla populacji pediatrycznej, ani dla leczenia atropiną, co ogranicza interpretację jego wyników.

Lipson identyfikuje potencjalne czynniki mogące wpływać negatywnie na VR-QoL podczas terapii atropiną, takie jak fotofobia związana z rozszerzeniem źrenicy, przejściowe trudności z akomodacją, dyskomfort po zakropleniu oraz uciążliwość codziennego stosowania leku. Jednocześnie podkreśla, że nasilenie tych objawów jest zależne od dawki, a dla stężenia 0,01% jest wyraźnie mniejsze niż dla wyższych koncentracji atropiny. Długoterminowo potencjalną korzyścią dla jakości życia może być ograniczenie progresji miopii i ryzyka jej powikłań w przyszłości, choć efekt ten ma charakter pośredni i nie jest bezpośrednio mierzalny w badaniach VR-QoL u dzieci.

W badaniach dotyczących zastosowania atropiny 0,01% u dzieci z miopią, takich jak WA-ATOM, MOSAIC oraz PEDIG, które zostały opublikowane już po przeglądzie Lipsona i wsp., w planie badawczym uwzględniono, obok klasycznych parametrów skuteczności, również

ocenę wpływu interwencji na jakość życia związana z widzeniem. Ich wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Zestawienie wyników wpływu niskiego stężenia atropiny na jakość życia

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

Wszystkie te badania wykazały brak różnic w jakości życia między uczestnikami otrzymującymi atropinę 0,01% oraz placebo. Podano także, że dzieci i rodzice bardzo dobrze oceniają leczenie, a statystyczne zmiany fizjologiczne (żrenica, akomodacja) nie są odczuwane jako upośledzenie funkcjonalne.

Żadne z badań nie stwierdziło pogorszenia wyników w nauce ani trudności w czytaniu wynikających ze stosowania niskich stężeń atropiny.

6. Analiza dodatkowa

W kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej wymagano obecności grupy kontrolnej, dlatego w analizie głównej uwzględniono i przedstawiono wyłącznie badania spełniające to założenie. Jednocześnie, w toku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano kilka istotnych publikacji, które nie spełniały w pełni kryteriów PICO, jednak dostarczały ważnych danych klinicznych i praktycznych. Z uwagi na ich potencjalną wartość informacyjną autorzy opracowania zdecydowali o przygotowaniu odrębnego rozdziału „Analiza Dodatkowa”, w którym zaprezentowano kluczowe badania niespełniające kryteriów analizy głównej, w tym prace o charakterze innym niż randomizowane badania kontrolowane.

6.1. Badanie RCT bez grupy kontrolnej – ATOM2 i jego kontynuacja, ATLAS

Badanie ATOM2, mimo że nie spełnia kryterium obecności klasycznej grupy kontrolnej zgodnie z PICO i dlatego nie zostało ujęte w analizie głównej, zostało przedstawione w ramach Analizy Dodatkowej jako badanie kluczowe z perspektywy ChPL. Należy podkreślić, że ATOM2 było badaniem akademickim, realizowanym poza procesem rejestracyjnym, a atropina 0,01% nie została formalnie zarejestrowana przez FDA ani EMA jako leczenie progresji krótkowzroczności. Jednocześnie ATOM2 pozostaje jednym z najbardziej wpływowych i najczęściej cytowanych badań, które zapoczątkowało globalne zainteresowanie bardzo niskimi dawkami atropiny (0,01%) w kontroli krótkowzroczności u dzieci. Co istotne dla niniejszego HTA, wyniki ATOM2 stanowią podstawę merytoryczną Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu Miofree®, dlatego jego uwzględnienie w analizie dodatkowej pozwala lepiej odzwierciedlić rzeczywiste podstawy kliniczne i regulacyjne stosowania atropiny 0,01% w ocenianej technologii.

Charakterystyka badania ATOM2

Badanie ATOM2 było wieloetapowym, randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w trzech równoległych ramionach, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych niskich stężeń atropiny w kontroli progresji krótkowzroczności u dzieci. Do badania włączono 400 dzieci w wieku 6-12 lat z postępującą krótkowzrocznością; w fazie 1 przez 24 miesiące otrzymywały one atropinę w stężeniach 0,5%, 0,1% lub 0,01% w postaci kropli do oczu, a następnie w fazie 2 leczenie przerwano na 12 miesięcy (wash-out) w celu oceny efektu „rebound”. W fazie 3 ponowne leczenie atropiną 0,01% włączano wyłącznie u dzieci, u których w okresie wash-out stwierdzono progresję krótkowzroczności $\geq 0,5$ D w co najmniej jednym oku, natomiast dzieci bez takiej progresji nie wymagały ponownego leczenia i tworzyły w publikacji grupę określaną jako untreated. Grupa

ta nie stanowiła randomizowanej grupy kontrolnej, lecz naturalnie wyodrębnioną kohortę dzieci z wolniejszą progresją po odstawieniu leczenia, obserwowaną w dalszym follow-up do 5 lat od randomizacji. Taka konstrukcja badania umożliwiła jednoczesną ocenę zależności dawka–efekt, bezpieczeństwa długoterminowego, zjawiska odbicia po odstawieniu leku oraz skuteczności ponownego leczenia bardzo niską dawką atropiny, a także analizę czynników predysponujących do nawrotu progresji i porównanie przebiegu choroby u dzieci wymagających i niewymagających ponownej terapii. Szczegóły na temat badania zestawia Tabela 17.

Tabela 17. Charakterystyka badania ATOM2

Publikacja	Follow-up, mies.	Ramiona, N	Kryteria włączenia
Chia, 2012 (ATOM2, faza 1, leczenie)	24	Atropina: 0,5% N=161 0,1% N=155 0,01% N=84	Dzieci 6-12 lat z miopią $\geq -2,0$ D w obu oczach, astygmatyzm $< 1,5$ D, oraz udokumentowana progresja miopii $\geq 0,5$ D w ostatnim roku.
Chia, 2016 (ATOM2, faza 2 wypłukiwanie, faza 3 ponowne leczenie)	60	Atropina, dzieci wymagające ponownego leczenia 0,5% N=93 0,1% N=82 0,01% N=17 Atropina, dzieci niewymagające ponownego leczenia 0,5% N=43 0,1% N=57 0,01% N=53	U uczestników fazy 1, u których w fazie wypłukiwania stwierdzono progresję krótkowzroczności o $0,50$ D lub więcej w co najmniej jednym oku, wznowiono leczenie atropiną $0,01\%$ przez kolejne 24 miesiące.

D – dioptrie.

Wyniki uzyskane w badaniu ATOM2

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

Tabela 18. Wyniki SER i AL uzyskane w badaniu ATOM2

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

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

Na podstawie osiągniętych wyników należy uznać, że atropina w stężeniu 0,01% wykazała skuteczność w spowalnianiu progresji miopii u dzieci, ale jej efekt był mniejszy w porównaniu do wyższych dawek.

W kwestii oceny bezpieczeństwa stosowania atropiny badanie koncentrowało się na monitorowaniu takich efektów ubocznych jak rozszerzenie źrenic oraz zmniejszenie akomodacji (Tabela 19).

Tabela 19. Wyniki bezpieczeństwa uzyskane w badaniu ATOM2

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

Publikacja	Follow-up, mies.	Bezpieczeństwo	
		Akomodacja, D	
		<u>dzieci wymagające ponownego leczenia</u> 0,5%: 12,26 ±2,87 0,1%: 12,93 ±2,28 0,01%: 13,44 ±2,84 różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej	<u>dzieci niewymagające ponownego leczenia:</u> 0,5%: 12,29 ±2,13 0,1%: 12,56 ±2,48 0,01%: 12,98 ±2,58 różnice nie osiągają poziomu istotności statystycznej

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

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

Wyniki uzyskane w badaniu ATOM2 należy interpretować z ostrożnością, gdyż brak grupy placebo uniemożliwia dokładne porównanie efektów leczenia z naturalnym przebiegiem miopii, co może prowadzić do błędnych wniosków dotyczących rzeczywistej skuteczności interwencji w populacji dzieci z progresywną miopią.

Badanie ATLAS

Kontynuacją badania ATOM2 jest badanie ATLAS, które ma na celu dalszą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atropiny 0,01% w kontroli progresji miopii u dzieci. Badanie ATLAS rozszerza zakres wcześniejszych badań, takich jak ATOM2, poprzez długoterminową obserwację dzieci leczonych atropiną, a także włączenie nowych zmiennych, takich jak ocena jakości życia pacjentów oraz analiza potencjalnych efektów ubocznych w dłuższym okresie. Badanie ATLAS dostarcza cennych informacji, które pomagają w dalszym zrozumieniu długoterminowej efektywności terapii atropiną, a także pozwala na lepsze dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów w rzeczywistych warunkach klinicznych. Wyniki tego badania są kluczowe dla ostatecznego potwierdzenia roli atropiny

0,01% jako skutecznej interwencji w zapobieganiu postępowi miopii, dlatego, obok badania ATOM2, zostają przedstawione w analizie klinicznej produktu Miofree®.

Charakterystyka badania ATLAS

To prospektywne, podwójnie zaślepiene badanie obserwacyjne, które analizowało dane pacjentów z wcześniejszych klinicznych badań atropiny ATOM1 (atropina 1% vs placebo) i ATOM2 (atropina 0,01%, 0,1%, 0,5%). Jego celem była ocena długoterminowych efektów atropiny stosowanej w dzieciństwie aż do 10-20 lat po zakończeniu leczenia. Sprawdzano, czy leczenie atropiną w dzieciństwie wpływa na ostateczne wady refrakcji (np. wielkość krótkowzroczności) i czy prowadzi do powikłań okulistycznych w dorosłości.

Wyniki badania ATLAS

Kluczową publikacją podającą wyniki wieloletniej obserwacji uczestników badania ATOM2, otrzymujących w nim atropinę w stężeniu 0,01%, była praca Li i wsp. (Tabela 20).

Tabela 20. Wyniki wieloletniej obserwacji uczestników badania ATOM2

Publikacja	Follow-up	SER, średnia, D	Zmiana AL, średnia, mm	Komentarz autorów
Li, 2024 [38]	ok. 10 lat po zakończeniu badania ATOM2	-6,40 ± 2,21	26,25 ± 1,34	• Brak istotnej różnicy w końcowej krótkowzroczności po 10 latach obserwacji w porównaniu z placebo oraz innymi stężeniami atropiny; • Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka powikłań okulistycznych związanych z wcześniejszym stosowaniem atropiny 0,01%.

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

Na podstawie wyników uzyskanych u uczestników badania ATOM2, po około dziesięciu latach od zakończenia leczenia, autorzy stwierdzili, że żadna z zastosowanych dawek atropiny nie miała istotnego wpływu na poziom krótkowzroczności u uczestników w późniejszym okresie. Co istotne, stosowanie atropiny w dzieciństwie nie wiązało się z wystąpieniem powikłań okulistycznych w dorosłości.

6.2. Efekt odbicia (rebound) po zakończeniu leczenia atropiną

Wśród badań pierwotnych, które zostały zakwalifikowane jako odpowiednie do wykorzystania w ocenie atropiny 0,01% u dzieci z miopią, 6 z nich porusza zjawisko rebound. Szczegóły na temat tych publikacji i wyniki w nich przedstawione podaje Tabela 21.

Tabela 21. Wyniki rebound, przedstawiane w zakwalifikowanych publikacjach

Badanie, publikacja	Charakterystyka	Wyniki
RCT LAMP, Yam, 2022	Randomizowane, kontrolowane placebo. Po 2 latach część uczestników przerwała leczenie (zastosowano washout), natomiast część kontynuowała leczenie.	- Po zakończeniu leczenia atropiną 0,01% (po 2-letnim okresie leczenia) zaobserwowano niewielkie nasilenie progresji krótkowzroczności w grupie, która przerwała leczenie (tzw. washout); - Dzieci, które stosowały atropinę 0,01%, miały mniejszy wzrost postępu miopii po zaprzestaniu leczenia niż dzieci, które stosowały wyższe stężenia atropiny.
RCT WA-ATOM, Lee, 2024	Randomizowane, kontrolowane placebo. Po 2 latach wszyscy uczestnicy przerwali leczenie (zastosowano washout).	- Dzieci w grupie atropiny 0,01% miały szybszy postęp myopii w porównaniu do grupy placebo; - Zmiany w sferycznym równoważniku (SphE) oraz długości osiowej (AL) były statystycznie istotnie szybsze w grupie atropinowej w porównaniu do grupy placebo po 12 miesiącach od zaprzestania leczenia; - Po 36 miesiącach (po 2 latach leczenia i 1 roku washout) ogólny postęp myopii był podobny w obu grupach (atropina i placebo), ale rebound był silniejszy w grupie, która stosowała atropinę 0,01%.
RCT ATOM-J, Hieda, 2023	Randomizowane, kontrolowane placebo. Po 2 latach wszyscy uczestnicy przerwali leczenie (zastosowano washout).	Zmiany w postępie myopii (SE i AL) po zaprzestaniu leczenia atropiną 0,01% nie różniły się znacząco od grupy placebo. Oznacza to, że atropina 0,01% nie wywołuje efektu rebound po zakończeniu leczenia.
APP Study, NCT03911271, Hansen, 2025	Randomizowane, kontrolowane placebo. Po 2 latach wszyscy uczestnicy przerwali leczenie (zastosowano washout).	Dzieci, które przez 2 lata stosowały ciągle atropinę 0,01%, po roku bez leczenia nie wykazały istotnie szybszego postępu myopii niż dzieci z placebo – tj. nie stwierdzono klinicznie istotnego efektu rebound w tej grupie
RCT CHAMP, Zadnik, 2024a	Randomizowane, kontrolowane placebo. Po 3 latach część uczestników przerwała leczenie (zastosowano washout w postaci placebo), natomiast część kontynuowała leczenie dalej.	Nie zaobserwowano istotnego rebound wśród uczestników, którym przerwano leczenie
RCT ORANGE, Ohno-Matsui, 2026	Randomizowane, kontrolowane placebo. Po 2 latach część uczestników przerwała leczenie (zastosowano washout w postaci placebo), natomiast część kontynuowała leczenie otrzymując inne dawki leku.	Zaobserwowano niewielki, nieistotny klinicznie rebound

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SE – ekwiwalent sferyczny (ang. *spherical equivalent*).

Na podstawie przedstawianych wyników, po zakończeniu leczenia atropiną 0,01% odnotowuje się niewielki wpływ na progresję krótkowzroczności, bez istotnych różnic w porównaniu do

grupy placebo. Stosowanie atropiny 0,01% nie wpływa znacząco na zmiany długości osiowej oka ani na postęp miopii po zaprzestaniu leczenia. Ponadto, w badaniach, w których porównywano grupy stosujące różne stężenia atropiny, zauważono minimalny wzrost postępu miopii u dzieci stosujących wyższe stężenia atropiny w porównaniu do 0,01%. W kontekście bezpieczeństwa, żadna z analizowanych prac nie wykazała istotnych powikłań okulistycznych w późniejszym okresie życia, co sugeruje, że stosowanie atropiny 0,01% w dzieciństwie nie wiązało się z długoterminowymi negatywnymi skutkami zdrowotnymi w obrębie oczu.

6.3. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)

W ramach analizy dodatkowej do raportu HTA uwzględniamy badania danych rzeczywistych, pochodzących z codziennej praktyki klinicznej, ponieważ pozwalają one na uzyskanie cennych informacji na temat efektywności i bezpieczeństwa terapii w rzeczywistych warunkach leczenia. Badania te mogą dostarczyć szerszego kontekstu do wyników uzyskanych w badaniach klinicznych, szczególnie w przypadkach, które nie zostały uwzględnione w badaniach randomizowanych. Ze względu na zachowanie najwyższej jakości dostarczanych dowodów, przedstawione zostaną wyłącznie wyniki badań RWD prowadzonych w formie prospektywnej.

Charakterystykę i wyniki badań RDW nad zastosowaniem atropiny w stężeniu 0,01% w populacji pediatrycznej oraz uzyskane w nich wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22. Wyniki RWD, przedstawiane w zakwalifikowanych publikacjach

Publikacja, kraj	Charakterystyka badania	Follow-up, mies.	N	Wyniki
Joachimsen, 2019 (Niemcy) [46]	Prospektywne badanie jednorodne	12	56	Po 12 miesiącach leczenia atropiną 0,01% progresja krótkowzroczności zmniejszyła się z 1,05 D/rok do 0,4 D/rok
Perez-Flores, 2021 (Hiszpania) [47]	Prospektywne badanie, multicentryczne	12	105	Po 12 miesiącach leczenia 0,01% atropiną progresja krótkowzroczności zmniejszyła się średnio o 0,44 D
Perez-Flores, 2023 (Hiszpania) [48]		24		Po 24 miesiącach leczenia średnia zmiana SE wyniosła -0,88 D, a AL wzrósł o 0,49 mm
Simonaviciute, 2024 (Litwa) [49]	Prospektywne badanie kontrolowane	12	159	Po 1 roku leczenia 0,01% atropiną, progresja SE zmniejszyła się o 0,50 D, a AL o 0,29 mm
Agarwal, 2022 (Indie) [50]	Prospektywne, interwencyjne badanie kohortowe	24	34 (60 oczu)	Po 2 latach stosowania 0,01% atropiny progresja krótkowzroczności była znacznie mniejsza w grupie interwencyjnej ($0,15 \pm 0,9$ D) w porównaniu do grupy kontrolnej ($1,1 \pm 1$ D)
Agarwal, 2025 (Indie) [51]		48		Po 4 latach stosowania 0,01% atropiny progresja krótkowzroczności była znacznie mniejsza w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej

Publikacja, kraj	Charakterystyka badania	Folow-up, mies.	N	Wyniki
		60		Po 5 latach stosowania 0,01% atropiny progresja krótkowzroczności była znacznie mniejsza w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej
Erdinest, 2023 (Izrael) [52]	Prospektywne badanie z grupami interwencyjnymi	36	127	Postęp krótkowzroczności w grupie kontrolnej wyniósł $2,77 \pm 0,76$ D po 3 latach, w grupach z atropiną był znacznie mniejszy
Di Meglio, 2024 (Włochy) [53]	Prospektywne badanie, multicentryczne	48	2 387	Po 4 latach leczenia 0,01% atropiną, progresja krótkowzroczności była mniejsza w grupie leczonej (27,06% vs 241%)

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

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

6.4. Inne

Szwajkowska, 2021

Mimo pewnych słabości metodologicznych, takich jak brak randomizacji (grupa kontrolna była wybrana w sposób nieregularny) oraz zbyt krótki okres obserwacji (zaledwie 9 miesięcy), badanie to zostanie uwzględnione w raporcie HTA, ponieważ jest jedynym badaniem przeprowadzonym na polskiej populacji. Chociaż brak randomizacji może wprowadzać pewne ryzyko biasu w przypisywaniu uczestników do grup, to jednak stanowi ono cenne źródło informacji o efektywności i bezpieczeństwie leczenia atropiną 0,01% w kontekście polskich dzieci. Pomimo krótkoterminowej obserwacji, badanie to dostarcza podstawowych danych dotyczących skuteczności leczenia w polskich warunkach, co czyni je istotnym punktem odniesienia, zwłaszcza w przypadku braku innych badań przeprowadzonych w tej populacji. Szczegóły na temat badania zawiera poniższa tabela.

Tabela 23. Charakterystyka i wyniki badania prowadzonego na populacji polskiej

Publikacja	Charakterystyka	Wyniki
Szwajkowska, 2021	Grupa badana: 50 dzieci (98 oczu) w wieku 8-16 lat, leczonych kroplami atropiny 0,01% przez 6 miesięcy, następnie 3 miesiące przerwy; Grupa porównawcza: 24 dzieci (48 oczu) w wieku 9-16 lat, bez leczenia.	- Zaobserwowano zahamowanie rozwoju krótkowzroczności w grupie badanej (OP średnio -0,22 D, OL średnio -0,21 D) w porównaniu do grupy kontrolnej (OP średnio -0,62 D, OL średnio -0,55 D) a uzyskany wynik był istotny statystycznie ($p < 0,05$); - Wzrost długości gałki ocznej w grupie badanej średnio o 0,19 mm (OP) i 0,13 mm (OL), bez istotnej różnicy w porównaniu do grupy kontrolnej; - Krople atropiny 0,01% były dobrze tolerowane, nie zaobserwowano objawów ubocznych takich jak rozszerzenie źrenicy czy problemy z akomodacją.

D – dioptrie; OP - oko prawe (ang. *right eye*); OL - oko lewe (ang. *left eye*).

Na podstawie wyników osiągniętych na populacji dzieci w Polsce należy stwierdzić, że krople z 0,01-procentową atropiną skutecznie hamują progresję miopii, nie powodując przy tym objawów ubocznych.

Diaz-Llipsis, 2021

Mimo słabości metodologicznych, takich jak brak pełnej randomizacji, wysoki odsetek pacjentów zaprzestających leczenie (53,5% w grupie leczonej) oraz brak pełnej standaryzacji procedur badawczych, badanie to zostaje przedstawione w raporcie HTA, ponieważ jest jednym z nielicznych badań dotyczących stosowania atropiny 0,01% w leczeniu krótkowzroczności przeprowadzonych na dużej grupie dzieci i młodzieży z Europy, w dodatku prowadzonym długofalowo (5 lat). Badanie to dostarcza wartościowych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie tej terapii, a także stanowi ważny punkt odniesienia dla oceny jej efektywności w kontekście grup etnicznych spoza Azji.

Publikacja	Charakterystyka	Wyniki
Diaz-Llipsis, 2021	Badanie prowadzone wieloośrodkowo na terenie Hiszpanii. 100 dzieci zostało losowo przypisanych do grupy leczonej atropiną 0,01% i 100 dzieci do grupy kontrolnej, gdzie nie stosowano żadnego leczenia. Badanie trwało 5 lat. Badanie było niezaślepiene.	- Średnia roczna progresja krótkowzroczności w grupie leczonej atropiną 0,01% wyniosła -0,14 ± 0,35 D, podczas gdy w grupie kontrolnej, która nie otrzymywała leczenia, progresja wyniosła -0,65 ± 0,54 D. Różnica między grupami była statystycznie istotna ($p < 0,01$); - Efekty uboczne, takie jak fotofobia, trudności w czytaniu blisko, rozszerzenie źrenic i bóle głowy, wystąpiły tylko u 2% pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie.

D – dioptrie.

Hiszpańskie badanie wykazało, że stosowanie atropiny 0,01% jest skuteczną, bezpieczną i dobrze tolerowaną metodą spowalniania progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży.

7. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Celem poszerzonej oceny bezpieczeństwa jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej, poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko bądź ujawniających się w długim okresie obserwacji. Zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii.

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

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

Tabela 24. Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych wg ChPL [6]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane produktu leczniczego	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia ^{1,3}	Często
	Kontaktowe zapalenie skóry ¹ , Wypryskowe zapalenie skóry ¹ , Nadwrażliwość (objawiająca się wysypką skórną lub zapaleniem spojówek) ²	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania (szczególnie u osób starszych) ^{2,3}	Bardzo rzadko
	Zaburzenia psychiczne ² , Niepokój ² , Pobudzenie ² , Omamy ^{2,3} , Psychozy ³ , Obniżona świadomość ³	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (szczególnie u osób starszych) ²	Bardzo rzadko
	Zaburzenia koordynacji nerwowo mięśniowej ² , Ciężka ataksja ² , Ból głowy ³ , Zaostrzenie napadów drgawkowych ³	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Światłowstręt ^{1,2,3} , Pogorszenie ostrości wzroku ¹ , Zmniejszona ostrość wzroku do bliży ^{1,3}	Często
	Niewyraźne widzenie ^{1,2} , Miejscowe podrażnienie ^{1,2} , Grudkowe zapalenie spojówek ¹ , Przekrwienie ^{1,2} , Obrzęk ¹ , Wysięk ¹ , Przemijające klucie ² , Obrzęk i zapalenie spojówek (może wystąpić po długotrwałym stosowaniu atropiny) ² , Zaburzenia widzenia i akomodacji ² , Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwłaszcza u pacjentów z jaskrą z wąskim (zamykającym się) kątem ² , Zapalenie spojówek ² , Świąd ² , Obrzęk powiek ² , Łzawienie ² , Obustronny zespół rozproszenia barwnika ³	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty ²	Bardzo rzadko
	Wzdęcia u niemowląt ² , Suchość w ustach (powodująca trudności z przełykaniem oraz mową) ² , Nudności ² , Zaparcia ²	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Szybkie i nieregularne tętno (kołatanie serca) ² , Zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków) ^{2,3} , Przemijająca bradykardia przechodząca w tachykardię ² , Tachykardia ³	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane produktu leczniczego	Częstość występowania
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze z postępującą depresją oddechową ²	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zmniejszenie ilości wydzieliny oskrzelowej ²	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaczerwienienie i suchość skóry ²	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Parcie na mocz ² , Zatrzymanie moczu ²	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Podwyższona temperatura ciała ² , Zmęczenie ³	Częstość nieznana

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

² Działania niepożądane występujące podczas stosowania atropiny siarczanu w postaci kropli do oczu w stężeniu 1% lub większym; ³ Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających od 0,01% do 1% atropiny.

Bezpieczeństwo stosowania atropiny w kroplach do oczu (0,01-1%)

Metaanaliza z 2017 r. oceniająca bezpieczeństwo atropiny stosowanej w leczeniu krótkowzroczności u dzieci wykazała niską częstość zdarzeń niepożądanych. Spośród 2 425 pacjentów leczonych kroplami o stężeniu 0,01-1% działania niepożądane odnotowano u 308 osób. Najczęściej występował światłowstręt (25%), zaburzenia widzenia do bliży (7,5%) oraz reakcje alergiczne (2,9%), natomiast pozostałe zdarzenia dotyczyły <1% pacjentów. Nasilenie działań niepożądanych rosło wraz ze wzrostem stężenia atropiny. Światłowstręt wykazywał umiarkowaną korelację z dawką ($r = 0,56$; $p = 0,03$). Przy stężeniu 0,01% częstość światłowstrętu wynosiła 6,3%, a zaburzeń widzenia do bliży 2,3%. W badaniach klinicznych zgłaszano również łagodne objawy, takie jak miejscowe podrażnienie, ból głowy i zmęczenie. Ciężkie ogólnoustrojowe działania niepożądane (m.in. zaburzenia rytmu serca, objawy neuropsychiatryczne, napady drgawkowe) obserwowano wyłącznie przy stosowaniu atropiny w stężeniu $\geq 1\%$.

8. Dyskusja

Atropina 0,01% stała się jedną z najczęściej badanych opcji terapeutycznych w leczeniu postępującej krótkowzroczności u dzieci i młodzieży. Liczne badania, zarówno RCT, jak i te prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, potwierdzają jej skuteczność w spowalnianiu progresji krótkowzroczności w tej populacji, co ma istotne znaczenie w zapobieganiu długoterminowym powikłaniom, takim jak wysokie miopie, prowadzące do poważnych problemów ze wzrokiem, w tym retinopatii, jaskry czy odwarstwienia siatkówki.

Preparaty przemysłowe, w tym komercyjnie dostępne preparaty atropiny 0,01%, stanowią zdecydowanie lepszy wybór niż preparaty sporządzane na zamówienie, głównie ze względu na wysokie standardy jakości i bezpieczeństwa. Produkcja takich leków jest ściśle kontrolowana, co gwarantuje ich stabilność, skuteczność oraz minimalizuje ryzyko zanieczyszczeń i błędów dawkowania [55]. Ponadto, preparaty komercyjne są regularnie oceniane w badaniach klinicznych, co zapewnia ich udowodnioną efektywność w leczeniu różnych schorzeń, w tym krótkowzroczności. Warto inwestować w takie rozwiązania, ponieważ oferują one szeroką dostępność, łatwy dostęp dla pacjentów oraz lepsze monitorowanie działań niepożądanych, co w efekcie przekłada się na wyższą jakość opieki nad dziećmi. Stosowanie preparatów przemysłowych pozwala również na oszczędności w dłuższej perspektywie czasowej, zarówno dla systemów ochrony zdrowia, jak i dla rodzin pacjentów, co czyni je korzystniejszym rozwiązaniem w porównaniu do preparatów sporządzanych indywidualnie.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej potwierdzają zasadność refundacji preparatu Miofree® – gotowego leku zawierającego atropinę, przez co zwiększy się jego dostępność dla pacjentów. Wprowadzenie tego leku na rynek pozwoli dzieciom na dostęp do bezpieczniejszego, skutecznego i łatwiejszego w stosowaniu preparatu, a także przyczyni się do dalszego rozwoju terapii w zakresie leczenia postępującej krótkowzroczności. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy jednoznacznie potwierdzają skuteczność atropiny 0,01% w ograniczaniu progresji krótkowzroczności. W analizie ilościowej wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść atropiny względem placebo zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach stosowania, niezależnie od zastosowanego parametru skuteczności. Po 12 miesiącach terapii łączny efekt leczenia wyrażony jako średnia różnica ważona (WMD) w zmianie sferycznego ekwiwalentu refrakcji (SER) wyniósł 0,11-0,17 D, w zależności od analizowanej populacji, natomiast po 24 miesiącach 0,13-0,23 D, co wskazuje na utrzymujący się efekt spowolnienia progresji krótkowzroczności w czasie. Równolegle w metaanalizie zmian osiowej długości gałki ocznej (AL) wykazano istotne statystycznie zmniejszenie wydłużania osiowego oka w grupie atropiny o około 0,05-0,06 mm po 12 miesiącach oraz 0,05-

0,11 mm po 24 miesiącach w porównaniu z placebo. Efekt leczenia był widoczny już w pierwszym roku terapii i utrzymywał się w dłuższym horyzoncie czasowym, co wskazuje na stabilność działania atropiny przy przewlekłym stosowaniu.

Podobne wnioski płyną z zebranych badań wtórnych: niemal wszystkie zgromadzone przeglądy systematyczne z metaanalizą wyników uzyskanych na omawianej populacji świadczą o korzyściach stojących po stronie podawanej dzieciom interwencji. Atropina w stężeniu 0,01% niemal za każdym razem istotnie hamowała progresję krótkowzroczności u pediatrycznych pacjentów, mając przy tym bardzo dobry profil bezpieczeństwa.

W publikacjach opisujących wyniki uzyskiwane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej skuteczność nisko stężonej atropiny potwierdza się, brak jest równocześnie doniesień o niespodziewanych, nie notowanych w badaniach randomizowanych incydentach zachwiania bezpieczeństwa.

Na przestrzeni lat badania nad skutecznością atropiny 0,01% w kontroli progresji miopii koncentrowały się głównie na populacjach azjatyckich, gdzie miopia stanowiła największy problem zdrowotny. W początkowych badaniach uznawano, że dzieci azjatyckie osiągają najlepsze wyniki leczenia, co było wynikiem wczesnego pojawienia się epidemii krótkowzroczności w tym regionie. Badanie LAMP, które miało kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności atropiny 0,01%, potwierdziło jej efektywność w populacjach azjatyckich, ale nie obejmowało bezpośrednich porównań z innymi grupami etnicznymi. Dopiero badania po 2020 roku, obejmujące populacje z Europy, USA i Australii, umożliwiły rzetelne porównanie skuteczności leczenia w różnych grupach etnicznych. Wyniki tych badań wskazują, że choć atropina 0,01% jest skuteczna we wszystkich populacjach, to dzieci z Europy i innych krajów zachodnich mogą uzyskiwać nieco lepsze wyniki w porównaniu do dzieci azjatyckich, zwłaszcza w kontekście spowolnienia progresji miopii mierzonym jako zmiana w sferycznej równoważnej refrakcji.

Wyniki naszej metaanalizy, przeprowadzonej z rozróżnieniem na populację zachodnią oraz analizę obejmującą całą populację (w tym badania azjatyckie), dostarczają nowych i istotnych danych w tym zakresie. Analiza populacji zachodniej wykazała spójny, istotny statystycznie efekt atropiny 0,01% zarówno dla zmiany SER, jak i AL, przy umiarkowanej lub niskiej heterogeniczności wyników. Co istotne, wielkość efektu w populacji zachodniej była porównywalna, a w niektórych analizach nawet nieco korzystniejsza niż obserwowana w analizach obejmujących populacje azjatyckie, szczególnie w odniesieniu do progresji refrakcyjnej mierzonej zmianą SER.

Analiza całej populacji, choć potwierdziła jednoznaczny kierunek efektu leczenia na korzyść atropiny, charakteryzowała się wyraźnie wyższą heterogenicznością, zwłaszcza w obserwacji

24-miesięcznej. Różnice te najprawdopodobniej wynikają z odmiennych uwarunkowań genetycznych, środowiskowych oraz różnego tempa naturalnej progresji krótkowzroczności pomiędzy populacjami. W konsekwencji wyniki analizy całej populacji należy traktować jako uzupełniające, natomiast wyniki uzyskane dla populacji zachodniej stanowią najbardziej adekwatną podstawę do wnioskowania klinicznego w odniesieniu do populacji docelowej w Polsce.

Jedyne badanie przeprowadzone na populacji dzieci z Polski (Szwajkowska i wsp.), choć zbyt krótkie by traktować jego wyniki jako silny materiał dowodowy, potwierdza, że atropina w stężeniu 0,01% przynosi istotne korzyści kliniczne u dzieci rasy białej.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dotyczącej stosowania atropiny w leczeniu krótkowzroczności u dzieci i młodzieży, bazujące na metaanalizach oraz danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, wskazują na wysoką skuteczność tej terapii. Badania te potwierdzają, że atropina w stężeniu 0,01% znacząco spowalnia postęp krótkowzroczności, co ma istotne znaczenie w kontekście długoterminowego zdrowia oczu młodych pacjentów. Ponadto, wyniki wykazują, że stosowanie tego leku wiąże się z bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, a efekty uboczne są minimalne i dobrze tolerowane. Dzięki tym wynikom atropina stanowi bardzo obiecującą opcję terapeutyczną, której wdrożenie w codziennej praktyce klinicznej może przynieść istotne korzyści w leczeniu krótkowzroczności u dzieci i młodzieży.

9. Ograniczenia

Niniejsza analiza opiera się na dostępnych danych naukowych oraz klinicznych, starannie zbieranych i analizowanych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Miofree®. Choć podejście do oceny jest głębokie i rzetelne, należy zauważyć, że jak w przypadku każdej oceny technologii zdrowotnych, istnieją pewne ograniczenia, które mogą wpływać na interpretację wyników:

- Brak dedykowanych badań klinicznych dla Miofree®

Miofree® jest nowym preparatem, dla którego brak dedykowanych badań klinicznych. W związku z tym, ocena skuteczności i bezpieczeństwa tego leku opiera się na wynikach badań dotyczących siarczanu atropiny 0,01% ogólnie, co wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z różnych badań klinicznych, a dla celów niniejszej analizy przyjęto, że wszystkie stosowane w badaniach preparaty niskostężonej atropiny odzwierciedlają efekt „klasowy” niskostężonej atropiny.

- Niepewność co do jednorodności preparatów

Choć wybrane do analizy badania koncentrują się na preparatach o odpowiadającym składzie, stężeniu i formulacji, należy zaznaczyć, że część z nich była produkowana przemysłowo, a część stanowiły preparaty apteczne. Ponadto, niektóre z tych preparatów zawierały konserwanty, których pozbawione jest Miofree®. Interpretując wyniki uzyskane w badaniach z preparatami zawierającymi konserwanty, należy uwzględnić, że ich profil bezpieczeństwa i potencjalna alergenność mogą być wyższe w porównaniu do preparatu produkowanego przez Polpharmę.

- Różnice etniczne w populacjach badanych

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

- Brak danych klinicznych dotyczących długotrwałego stosowania atropiny u polskich dzieci

W dostępnej literaturze oraz w dokumentacji rejestracyjnej preparatu Miofree® brak jest wyników badań klinicznych prowadzonych w populacji polskich dzieci poddawanych terapii

atropiną 0,01% przez okres co najmniej 12 miesięcy. Dostępne badania kliniczne oraz RWD mogą nie być w pełni reprezentatywne dla polskiej populacji pediatrycznej, co skłania do pewnej ostrożności w bezpośrednim przenoszeniu ich wyników na kontekst polski. Z drugiej strony, zebrano również wiele badań, w tym takie prowadzone w dłuższym horyzoncie czasowym, nawet do 60 miesięcy, co gwarantuje uzyskanie wyników w długim okresie, pozwalających na lepsze zrozumienie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w dłuższej perspektywie.

10. Wnioski

Na podstawie przedstawionych dowodów, krople do oczu z atropiną 0,01% (Miofree®) są istotnie skuteczniejsze niż placebo w zmniejszaniu postępu krótkowzroczności, zarówno ocenianego na podstawie sferycznej refrakcji ekwiwalentnej (SER), jak i pomiarów długości osi (AL). Leczenie tym preparatem wykazuje wysoką efektywność w kontrolowaniu progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat, co czyni go wartościową opcją terapeutyczną w tej populacji.

Terapia jest dobrze tolerowana i nie wiąże się z istotnym ryzykiem działań niepożądanych, co potwierdzają wyniki badań klinicznych oraz dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Produkt leczniczy Miofree® (siarczan atropiny) spełnia wymogi efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa, co uzasadnia jego wdrożenie do powszechnego stosowania w leczeniu postępującej krótkowzroczności w populacji pediatrycznej.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 25. Strategia wyszukiwania – EMBASE *via* Embase.com (Elsevier) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1#	'myopia'/exp	500
2#	(myopia*:ti,ab,kw OR 'near sight*':ti,ab,kw OR nearsight*:ti,ab,kw OR short:ti,ab,kw) AND sight*:ti,ab,kw OR shortsight*:ti,ab,kw	
3#	((progress* OR worsen* OR increas* OR elongat* OR control* OR slow* OR inhibit* OR reduc* OR prevent*) NEAR/3 (myopia* OR 'near sight*' OR nearsight* OR 'short sight*' OR shortsight* OR 'refractive error*' OR 'axial lenght')):ti,ab,kw	
4#	'myopia control':ti,ab,kw OR 'myopia management':ti,ab,kw OR 'myopia progression':ti,ab,kw	
5#	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
6#	'atropine'/exp	
7#	(atropine*:ti,ab,kw OR atropini:ti,ab,kw) AND sulfas:ti,ab,kw OR 'atropine sulfate':ti,ab,kw OR 'atropine sulphate':ti,ab,kw	
8#	Miofree:ti,ab,kw OR 'mio free':ti,ab,kw	
9#	#6 OR #7 OR #8	
10#	'child'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'pediatrics'/exp	
11#	child*:ti,ab,kw OR pediatric*:ti,ab,kw OR paediatric*:ti,ab,kw OR adolescen*:ti,ab,kw OR teen*:ti,ab,kw OR juvenile*:ti,ab,kw OR schoolchild*:ti,ab,kw OR 'school age*':ti,ab,kw OR preschool*:ti,ab,kw	
12#	#10 OR #11	
13#	#5 AND #9 AND #12 AND ('article'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2015-2026]/py	

Data wyszukiwania: 17.12. 2025

Tabela 26. Strategia wyszukiwania – MEDLINE *via* PubMed – badania pierwotne i wtórne

Kwerenda	Liczba rekordów
("myopia"[Mesh] OR myopia[tiab] OR "near sight*"[tiab] OR nearsight*[tiab] OR "short sight*"[tiab] OR shortsight*[tiab]) AND ("myopia control"[tiab] OR "myopia management"[tiab] OR "myopia progression"[tiab] OR (progress*[tiab] OR worsen*[tiab] OR increas*[tiab] OR elongat*[tiab] OR control*[tiab] OR slow*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR reduc*[tiab] OR prevent*[tiab]) AND (myopia[tiab] OR "near sight*"[tiab] OR nearsight*[tiab] OR "short sight*"[tiab] OR shortsight*[tiab] OR "refractive error"[tiab] OR "axial length"[tiab])) AND ("Atropine"[Mesh] OR atropine[tiab] OR atropin*[tiab] OR "atropine sulfate"[tiab] OR "atropine sulphate"[tiab] OR Miofree[tiab] OR "mio free"[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR child*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR schoolchild*[tiab] OR "school age"[tiab] OR preschool*[tiab]) AND ("journal article"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "clinical study"[Publication Type]) AND ("2015/01/01"[Date - Publication] : "2026/12/31"[Date - Publication]) AND english[lang] AND humans[mesh]	314

Data wyszukiwania: 17.12. 2025

Tabela 27. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library via Wiley – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1#	MeSH descriptor: [Myopia] explode all trees	124
2#	myopia*:ti,ab,kw	
3#	nearsight*:ti,ab,kw	
4#	(short NEXT sight*):ti,ab,kw	
5#	("near" NEXT sight*):ti,ab,kw	
6#	((myopia NEXT control) OR (myopia NEXT management) OR (myopia NEXT progression)):ti,ab,kw	
7#	((progress* OR worsen* OR increas* OR elongat* OR control* OR slow* OR inhibit* OR reduc* OR prevent*) NEAR/3 (myopia* OR nearsight* OR shortsight* OR (refractive NEXT error*) OR (axial NEXT length*)):ti,ab,kw	
8#	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	
9#	MeSH descriptor: [Atropine] in all MeSH products	
10#	(atropine* OR atropini):ti,ab,kw	
11#	(sulfas OR sulfate OR sulphate):ti,ab,kw	
12#	((atropine* OR atropini) NEXT (sulfas OR sulfate OR sulphate)):ti,ab	
13#	((atropine* OR atropini) NEAR/3 (sulfas OR sulfate OR sulphate)):ti,ab,kw	
14#	(Miofree OR "mio free"):ti,ab,kw	
15#	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	
16#	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	
17#	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	
18#	#15 OR #16 OR #17	
19#	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	
20#	#8 AND #18 AND #19	

Data wyszukiwania: 17.12. 2025

Tabela 28. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov – badania nieopublikowane

Kwerenda	Liczba rekordów
Myopia Atropine 0.01% Child (birth – 17) Phase: 3, 4, Not applicable Completed studies Interventional, Observational studies Studies with results	3

Data wyszukiwania: 17.12. 2025

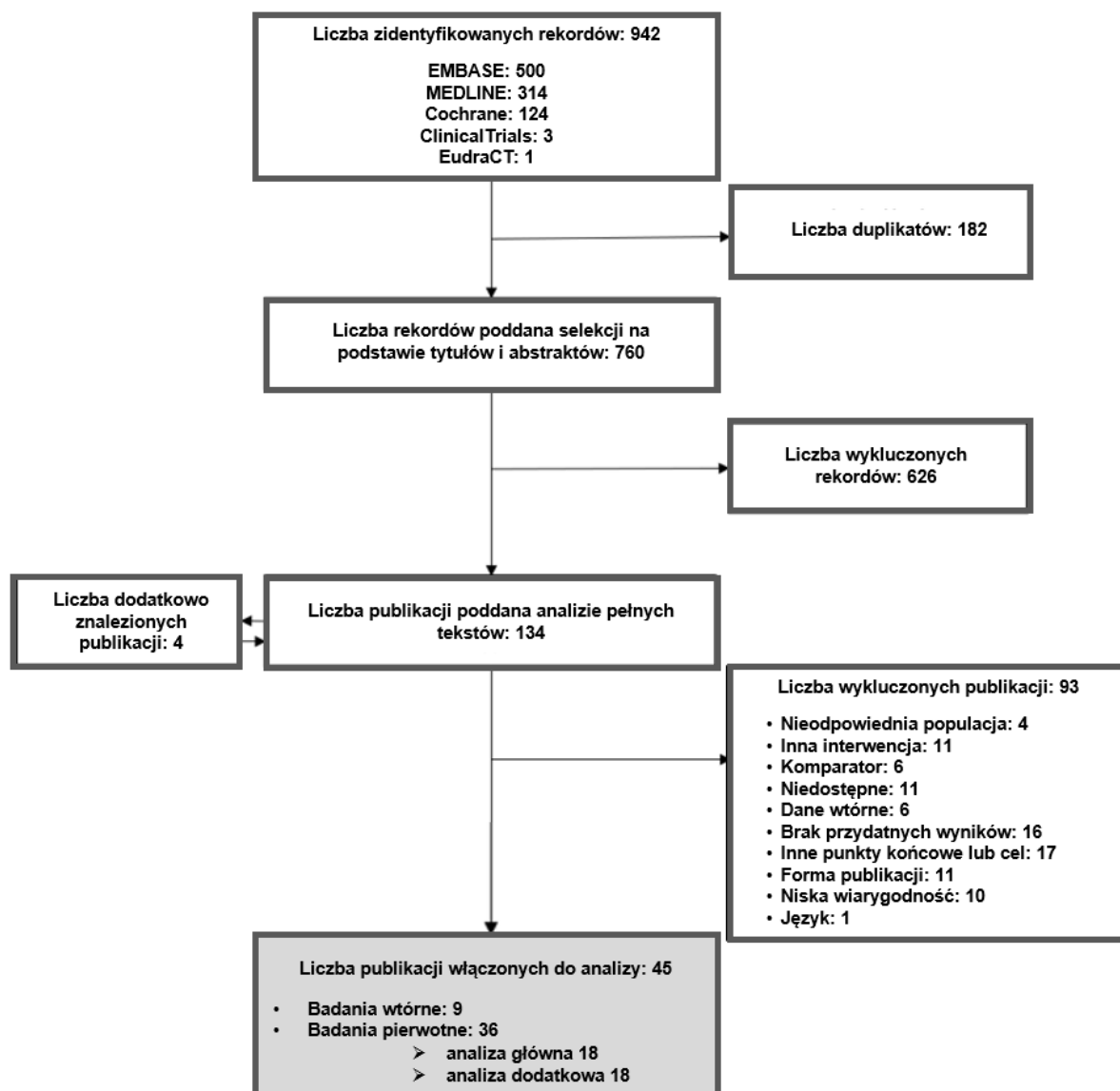
Tabela 29. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register – badania nieopublikowane

Kwerenda	Liczba rekordów
Myopia AND Atropine Under 18	1

Data wyszukiwania: 17.12. 2025

11.2. Diagram PRISMA

Rysunek 1. Diagram przepływu publikacji – PRISMA



PRISMA - diagram przepływu publikacji w trakcie przeglądu systematycznego literatury (ang. *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*).

11.3. Publikacje odrzucone na etapie czytania pełnych tekstów

Wszystkie rekordy, które przeszły przez etap czytania tytułów i abstraktów, a zostały wykluczone z udziału w analizie przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Publikacje wykluczone z analizy na etapie selekcji pełnych tekstów

Publikacja
Niezgodność populacji
Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, Yip BHK, Tang F, Wong ES, Bui CHT, Kam KW, Ng MPH, Ko ST, Yip WWK, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP. Effect of Low-Concentration Atropine Eyedrops vs Placebo on Myopia Incidence in Children: The

Publikacja

LAMP2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Feb 14;329(6):472-481. doi: 10.1001/jama.2022.24162. Erratum in: JAMA. 2023 Apr 4;329(13):1123. doi: 10.1001/jama.2023.3989. PMID: 36786791; PMCID: PMC9929700.

Wang Z, Li T, Zuo X, Zhang T, Liu L, Zhou C, Leng Z, Chen X, Wang L, Wang X, Liu H. 0.01% Atropine Eye Drops in Children With Myopia and Intermittent Exotropia: The AMIXT Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2024 Aug 1;142(8):722-730. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.2295. PMID: 38958962; PMCID: PMC11223046.

Zhao Y, Feng K, Liu RB, Pan JH, Zhang LL, Xu ZP, Lu XJ. Atropine 0.01% eye drops slow myopia progression: a systematic review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2019 Aug 18;12(8):1337-1343. doi: 10.18240/ijo.2019.08.16. PMID: 31456926; PMCID: PMC6694061.

Hussain A, Gopalakrishnan A, Chowdhury S, Agarkar S. Effectiveness of 0.01% atropine in anisomyopic children. Indian J Ophthalmol. 2023 May;71(5):2109-2114. doi: 10.4103/IJO.IJO_2762_22. PMID: 37203091; PMCID: PMC10391398.

Inna interwencja

Zhang, H., Yang, P., Li, Y., Zhang, W., & Li, S. (2024). Effect of low-concentration atropine eye drops in controlling the progression of myopia in children: A one- and two-year follow-up study. Ophthalmic Epidemiology, 31(3), 240–248. <https://doi.org/10.1080/09286586.2023.2232462>

Tong L, Huang XL, Koh AL, Zhang X, Tan DT, Chua WH. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. Ophthalmology. 2009 Mar;116(3):572-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.020. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19167081.

Kumaran A, Htoon HM, Tan D, Chia A. Analysis of Changes in Refraction and Biometry of Atropine- and Placebo-Treated Eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Aug;56(9):5650-5. doi: 10.1167/iovs.14-14716. PMID: 26313301.

Li, S., Liu, Y., Chen, J., Huang, X., & Wu, W. (2025). Stepwise low-concentration atropine for myopic control: A 10-year cohort study. Ophthalmology and Therapy, 14(2), 455–467. <https://doi.org/10.1007/s40123-025-00612-8>

Walline, J. J., Lindsley, K. B., Vedula, S. S., Cotter, S. A., Mutti, D. O., Ng, S. M., & Twelker, J. D. (2020). Interventions to slow progression of myopia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(1), CD004916. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004916.pub4>

Huang, J., Wen, D., Wang, Q., McAlinden, C. M., Flitcroft, I., Chen, H., Saw, S., Chen, H., Bao, F., Zhao, Y., Hu, L., Li, X., Gao, R., Lu, W., Du, Y., Jinag, Z., Yu, A., Lian, H., Jiang, Q., Yu, Y., & Qu, J. (2016). Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: A network meta-analysis. Ophthalmology, 123(4), 697–708. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.010>

Polling JR, Tan E, Driessen S, Loudon SE, Wong HL, van der Schans A, Tideman JW, Klaver CCW. A 3-year follow-up study of atropine treatment for progressive myopia in Europeans. Eye (Lond). 2020 Nov;34(11):2020-2028. doi: 10.1038/s41433-020-1122-7. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32958872; PMCID: PMC7785025.

Prousali E, Haidich AB, Fontalis A, Ziakas N, Brazitikos P, Mataftsi A. Efficacy and safety of interventions to control myopia progression in children: an overview of systematic reviews and meta-analyses. BMC Ophthalmol. 2019 May 9;19(1):106. doi: 10.1186/s12886-019-1112-3. PMID: 31072389; PMCID: PMC6506938.

Shah R, Vlasak N, Evans BJW. High myopia: Reviews of myopia control strategies and myopia complications. Ophthalmic Physiol Opt. 2024 Sep;44(6):1248-1260. doi: 10.1111/opo.13366. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39082137.

Arima M, Atsumi M, Takeuchi K, Aoki T, Inagaki E, Kobayashi Y, Kageyama T, Izumi K, Yoshimura A, Asakura W. Perspective of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency on Drug Development for Childhood Myopia. Clin Pharmacol Ther. 2026 Jan;119(1):26-29. doi: 10.1002/cpt.70086. Epub 2025 Oct 3. PMID: 41039912; PMCID: PMC12746512.

Yam, Yuzhou Zhang, Xiu Juan Zhang, Ka Wai Kam, Clement C. Tham, Calvin C P Pang, Li Jia Chen; Seven-Year Clinical Trial of Low-concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP1) Study: Phase 5 Report. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2025;66(8):918.

Niezgodność lub brak komparatora, cross-over

Ye L, Shi Y, Yin Y, Li S, He J, Zhu J, Xu X. Effects of Atropine Treatment on Choroidal Thickness in Myopic Children. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2020 Dec 1;61(14):15. doi: 10.1167/iovs.61.14.15. PMID: 33320168; PMCID: PMC7745623.

Wei S, Li SM, An W, Du J, Liang X, Sun Y, Gan J, Bai W, Tian J, Cai Z, Yin L, Wang N. Myopia progression after cessation of low-dose atropine eyedrops treatment: A two-year randomized, double-masked, placebo-controlled, cross-over trial. Acta Ophthalmol. 2023 Mar;101(2):e177-e184. doi: 10.1111/aos.15235. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35999653.

Loughman J, Lingham G, Nkansah EK, Kobia-Acquah E, Flitcroft DI. Efficacy and Safety of Different Atropine Regimens for the Treatment of Myopia in Children: Three-Year Results of the MOSAIC Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2025 Feb 1;143(2):134-144. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.5703. PMID: 39786755; PMCID: PMC11843376.

Jeon GS, Hong IH, Lee JH, Song TG, Lee TY, Han JR. Analysis of treatment response about low-dose (0.01%) atropine eye-drops in myopic children. Eur J Ophthalmol. 2022 Jul;32(4):2011-2017. doi: 10.1177/11206721211038817. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34399596.

Publikacja

Sharma, P., Kumar, V., Kumar, S., Kumar, S., Karak, P., & Thakur, R. (2024). Low-dose atropine for myopia progression in North Indian children: A study from a tertiary care hospital in Bihar. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 16(12), 596–599.

Rajavi Z, Kheiri B, Sheibani K, Sabbaghi H. Myopia Controlling using Low Dose Atropine Eye Drop. *J Curr Ophthalmol*. 2024 Oct 16;36(1):82-88. doi: 10.4103/joco.joco_344_22. PMID: 39553322; PMCID: PMC11567600.

Publikacje niedostępne

Long H, Shi MH, Li X. Efficacy and safety of atropine in myopic children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Fr Ophtalmol*. 2023 Oct;46(8):929-940. doi: 10.1016/j.jfo.2023.01.030. Epub 2023 May 3. PMID: 37147148.

Sanchez-Tocino H, Villanueva Gomez A, Saldaña Burgos R, Hata Viveiros MM, Galindo-Ferreiro A. Myopia Progression Study Comparing Low-Dose (0.01%) Atropine Eye Drops with a Control Group. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2025 Jun;41(5):244-250. doi: 10.1089/jop.2024.0202. Epub 2025 Apr 18. PMID: 40250999.

Zhang M, Qiu W, An M, Sun Y, Zhang Z, Yu C. Analysis of the reports of low-concentration atropine in controlling myopia in children. *J Fr Ophtalmol*. 2023 Mar;46(3):239-248. doi: 10.1016/j.jfo.2022.09.024. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36797093.

Sanchez-Tocino H, Villanueva Gomez A, Saldaña Burgos R, Hata Viveiros MM, Galindo-Ferreiro A. Myopia Progression Study Comparing Low-Dose (0.01%) Atropine Eye Drops with a Control Group. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2025 Jun;41(5):244-250. doi: 10.1089/jop.2024.0202. Epub 2025 Apr 18. PMID: 40250999.

Viswanath, S., Dadeya, S., Arora, R., Sahu, J., & Sharda, S. (2022). To assess the efficacy of 0.01% atropine eye drops in decreasing the progression of myopia in Indian children. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 49(8), 841–842.

Zhang XJ, Zhang Y, Yip BHK, Kam KW, Ng MPH, Wong ICK, Ip P, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP, Yam JC. Hyperopic Reserve as an Indicator of Myopia Prevention by Atropine (Low-concentration Atropine for Myopia Prevention Study). *Ophthalmology*. 2024 Nov;131(11):1347-1349. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.06.010. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38871088.

Puspita I, Rahmah MN, Syawal P, Natasha R, Patong RY. Effectiveness of low-concentration atropine as myopia control. *Gazz Med Ital - Arch Sci Med* 2024;183:964-8. DOI: 10.23736/S0393-3660.24.05721-8

Zhang XJ, Zhang Y, Yip BHK, Kam KW, Tang F, Ling X, Ng MPH, Young AL, Wu PC, Tham CC, Chen LJ, Pang CP, Yam JC. Five-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 4 Report. *Ophthalmology*. 2024 Sep;131(9):1011-1020. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.03.013. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38494130.

Li FF, Kam KW, Zhang Y, Tang SM, Young AL, Chen LJ, Tham CC, Pang CP, Yam JC. Differential Effects on Ocular Biometrics by 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine: Low-Concentration Atropine for Myopia Progression Study. *Ophthalmology*. 2020 Dec;127(12):1603-1611. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.004. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32525048.

Saxena R, Dhiman R, Gupta V, Kumar P, Matalia J, Roy L, Swaminathan M, Phuljhele S, Velpandian T, Sharma N. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia in India: Multicentric Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2021 Sep;128(9):1367-1369. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.01.026. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33545170.

Farassat N. Topical Atropine for Myopia Control: A Review. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2024 Oct;241(10):1134-1139. English. doi: 10.1055/a-2307-0363. Epub 2024 May 27. PMID: 38802078.

Dane wtórne do innych publikacji

Nkansah, E. K., Lingham, G., Loughman, J., & [ostatni autor], I. (2023). Biometric treatment efficacy of 0.01% atropine eye drops: Analysis of a randomized controlled trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2790706>

Kobia-Acquah, E., Lingham, G., Flitcroft, D. I., & Loughman, J. (2025). Two-year changes of macular choroidal thickness in response to 0.01% atropine eye drops: Results from the myopia outcome study of atropine in children (MOSAIC) clinical trial. *Acta Ophthalmologica*, 103(8), 984–997. <https://doi.org/10.1111/aos.17429>

Lingham, G., Loughman, J., & Kobia-Acquah, E. (2023). Axial length centile change in response to 0.01% atropine or placebo eye drops – the MOSAIC trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Pobrane z <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2788656&utm>

Loughman, J., Lingham, G., Nkansah, E. K., Kobia-Acquah, E., & Flitcroft, D. I. (2025). Efficacy and safety of different atropine regimens for the treatment of myopia in children: Three-year results of the MOSAIC randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 143(2), 134–144. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.5703>

Zadnik, K., Schulman, E., Flitcroft, I., Fogt, J. S., Blumenfeld, L. C., Fong, T. M., Lang, E., Hemmati, H. D., Chandler, S. P., & CHAMP Trial Group. (2023). Low-dose atropine for treatment of pediatric myopia progression: A double-masked, placebo-controlled, randomized trial of 3-year efficacy and safety [Conference abstract]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 64(6), 3306.

Hemmati, H. D. (2024). NVK002 low-dose atropine 0.01% produced clinically meaningful myopia control over 3 years in the CHAMP phase 3 clinical trial for treatment of pediatric myopia progression [Conference abstract]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science (ARVO 2024)*.

Brak przydatnych wyników

Publikacja

- Eppenberger LS, Grzybowski A, Schmetterer L, Ang M. Myopia Control: Are We Ready for an Evidence Based Approach? *Ophthalmol Ther.* 2024 Jun;13(6):1453-1477. doi: 10.1007/s40123-024-00951-w. Epub 2024 May 7. PMID: 38710983; PMCID: PMC11109072.
- Gong Q, Janowski M, Luo M, Wei H, Chen B, Yang G, Liu L. Efficacy and Adverse Effects of Atropine in Childhood Myopia: A Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Jun 1;135(6):624-630. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1091. PMID: 28494063; PMCID: PMC5710262.
- Zhu X, Wang Y, Liu Y, Ye C, Zhou X, Qu X. Effects of atropine 0.01% on refractive errors in children with myopia. *Heliyon.* 2023 Jul 27;9(8):e18743. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18743. PMID: 37576220; PMCID: PMC10415657.
- Yam JC, Li FF, Zhang X, Tang SM, Yip BHK, Kam KW, Ko ST, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP. Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. *Ophthalmology.* 2020 Jul;127(7):910-919. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.12.011. Epub 2019 Dec 21. PMID: 32019700
- Kumari S, Anand R, Tripathi S, Mishra RC, Jha SK. Efficacy of atropine for myopia control in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Family Med Prim Care.* 2022 Nov;11(11):6668-6677. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1339_22. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36993096; PMCID: PMC10041288.
- Puspita I, Marlyanti NR, Ratih NM, Rani YP, Muhammad IK. Efficacy Of Atropine Eye Drops As Therapy Of Progressive Myopia In Children: A Literature Review. Vol. 31 No. 01 (2024); *JPTCP* (374-381) DOI: 10.53555/jptcp.v31i1.3911
- Nathanian S, Jutamulia J, Badruddin GH. Assessing Low-Concentration Atropine in Myopia Progression: A Systematic Review. *Siriraj Med J* 2023; 75: 902-908 DOI: <https://doi.org/10.33192/smj.v75i12.265388>
- Walline JJ. Myopia Control: A Review. *Eye Contact Lens.* 2016 Jan;42(1):3-8. doi: 10.1097/ICL.000000000000207. PMID: 26513719.
- Li H, Zhang L, Tian H, Zhang S, Zhang X, Zhang H, Chen Y, Qi W, Wu X, Jiang H, Yang H, Yang Y, Liu L, Zhang G. Effect of 0.01% Atropine on Accommodation in Myopic Teenagers. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 8;13:808440. doi: 10.3389/fphar.2022.808440. PMID: 35211016; PMCID: PMC8861529.
- Li FF, Yam JC. Low-Concentration Atropine Eye Drops for Myopia Progression. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019 Sep-Oct;8(5):360-365. doi: 10.1097/APO.0000000000000256. PMID: 31478936; PMCID: PMC6784858.
- Li, Shu Min Tang, Ka Wai Kam, Li Jia Chen, Jason YAM; Effect of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops on corneal parameters over one year: Low-concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(9):4336. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2746967>
- Hvid-Hansen A, Jacobsen N, Hjortdal J, Møller F, Ozenne B, Kessel L. Low-Dose Atropine Induces Changes in Ocular Biometrics in Myopic Children: Exploring Temporal Changes by Linear Mixed Models and Contribution to Treatment Effect by Mediation Analyses. *J Clin Med.* 2023 Feb 17;12(4):1605. doi: 10.3390/jcm12041605. PMID: 36836139; PMCID: PMC9966043.
- Hvid-Hansen A, Jacobsen N, Møller F, Bek T, Ozenne B, Kessel L. Myopia Control with Low-Dose Atropine in European Children: Six-Month Results from a Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *J Pers Med.* 2023 Feb 14;13(2):325. doi: 10.3390/jpm13020325. PMID: 36836559; PMCID: PMC9960354.
- Johnson, Ken Widder, Janet Cheetham, Laura Kirkeby; Methods and baseline of a large, multicenter, phase 3 study with low-dose atropine (SYD-101) for the treatment of myopia progression in over 800 children (STAR Study). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2025;66(8):2825.
- Medghalchi A, Behboudi H, Akbari M, Moghadam RS, Kazemnejad E, Sabnan S. The Preventive Role of Atropine Eye Drops on Myopia Progression: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2023 Apr 26;14:45. doi: 10.4103/ijpvm.ijpvm_175_22. PMID: 37351034; PMCID: PMC10284217.
- Zhang XJ, Zaabaar E, French AN, Tang FY, Kam KW, Tham CC, Chen LJ, Pang CP, Yam JC. Advances in myopia control strategies for children. *Br J Ophthalmol.* 2025 Jan 28;109(2):165-176. doi: 10.1136/bjo-2023-323887. PMID: 38777389.

Cel badania, punkty końcowe

- Chandler, S. P., Fong, T. M., Lang, E., & Hemmati, H. D. (2023). Impact of confounding factors on long term myopia trials: Learnings from the CHAMP study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Pobrane z <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2788801>
- Eppenberger LS, Cheong EZK, Chung J, Li Y, Toh A, Cheng H, Wong M, Chia A, Wong D, Chong RS, Schmetterer L, Jonas JB, Ang M. Optic Nerve Head Changes over 15 Years-From the Atropine Treatment Long-Term Assessment Study. *Ophthalmol Sci.* 2025 Sep 4;6(1):100936. doi: 10.1016/j.xops.2025.100936. PMID: 41140911; PMCID: PMC12550139.
- Chandler, Tung Fong, Houman Hemmati; The CHAMP phase 3 clinical trial of NVK002 low-dose atropine for treatment of pediatric myopia progression: A time-to-event analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2024;65(7):2742.
- Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2022 Mar;129(3):322-333. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.10.016. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34688698.

Publikacja

Li H, Zhang L, Tian H, Zhang S, Zhang X, Zhang H, Chen Y, Qi W, Wu X, Jiang H, Yang H, Yang Y, Liu L, Zhang G. Effect of 0.01% Atropine on Accommodation in Myopic Teenagers. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 8;13:808440. doi: 10.3389/fphar.2022.808440. PMID: 35211016; PMCID: PMC8861529.

Xu S, Li Z, Zhao W, Zheng B, Jiang J, Ye G, Feng Z, Long W, He L, He M, Hu Y, Yang X. Effect of atropine, orthokeratology and combined treatments for myopia control: a 2-year stratified randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2023 Nov 22;107(12):1812-1817. doi: 10.1136/bjo-2022-321272. PMID: 36229177.

Fu, A., Stapleton, F., Wei, L., Wang, W., Zhao, B., & Watt, K. (2021). Risk factors for rapid axial length elongation with low concentration atropine for myopia control. *Scientific Reports*, 11, Article 88719. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88719-1>

Raghuram, A., Sutherland, D., Pang, Y., Kehler, L. A., Petersen, D., Lee, K., Manny, R., Cotter, S., Holmes, J., Repka, M., Chandler, D., Beaulieu, W., Kraker, R., Pineles, S., & Weise, K. (2025). Relationship between changes in axial length and spherical equivalent refractive error over 30 months in a randomized clinical trial of atropine 0.01% versus placebo eye drops [Conference abstract]. *Journal of AAPOS*, 29(4), 35.

Zheng, Z., Jiang, X., Chen, R., & Dong, L. (2025). Efficacy comparison of atropine, orthokeratology and repeated low-level red-light therapy for myopia control in children: A systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*, 109(11), 1215–1224. <https://doi.org/10.1136/bjo-2025-327366>

Liu LP, Tang Y, Zhang JN, Du CX. Impact of atropine on changes in choroidal thickness in children with myopia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Oct 7;12:1678698. doi: 10.3389/fmed.2025.1678698. PMID: 41127393; PMCID: PMC12537749.

Yang Y, Wei L, Wang B, Zheng W. Effects of atropine on choroidal thickness in myopic children: a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2024 Oct 21;15:1440180. doi: 10.3389/fphar.2024.1440180. PMID: 39498339; PMCID: PMC11533146.

Wang Y, Zhu X, Xuan Y, Wang M, Zhou X, Qu X. Short-Term Effects of Atropine 0.01% on the Structure and Vasculature of the Choroid and Retina in Myopic Chinese Children. *Ophthalmol Ther*. 2022 Apr;11(2):833-856. doi: 10.1007/s40123-022-00476-0. Epub 2022 Feb 20. PMID: 35184254; PMCID: PMC8927555.

Yam JC, Jiang Y, Lee J, Li S, Zhang Y, Sun W, Yuan N, Wang YM, Yip BHK, Kam KW, Chan HN, Zhang XJ, Young AL, Tham CC, Cheung CY, Chu WK, Pang CP, Chen LJ. The Association of Choroidal Thickening by Atropine With Treatment Effects for Myopia: Two-Year Clinical Trial of the Low-concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study. *Am J Ophthalmol*. 2022 May;237:130-138. doi: 10.1016/j.ajo.2021.12.014. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34942105.

Kobia-Acquah E, Lingham G, Flitcroft DI, Loughman J. Two-year changes of macular choroidal thickness in response to 0.01% atropine eye drops: Results from the myopia outcome study of atropine in children (MOSAIC) clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2025 Dec;103(8):984-997. doi: 10.1111/aos.17429. Epub 2024 Dec 29. PMID: 39737658; PMCID: PMC12604447.

Hansen NC, Hvid-Hansen A, Bek T, Møller F, Jacobsen N, Kessel L. The Macular Choroidal Thickness in Danish Children with Myopia After Two-Year Low-Dose Atropine and One-Year Wash-Out: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Ophthalmol Ther*. 2024 Dec;13(12):3111-3122. doi: 10.1007/s40123-024-01051-5. Epub 2024 Oct 18. Erratum in: *Ophthalmol Ther*. 2025 Jul;14(7):1633-1635. doi: 10.1007/s40123-025-01154-7. PMID: 39422837; PMCID: PMC11564477.

Zhao W, Li Z, Hu Y, Jiang J, Long W, Cui D, Chen W, Yang X. Short-term effects of atropine combined with orthokeratology (ACO) on choroidal thickness. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021 Jun;44(3):101348. doi: 10.1016/j.clae.2020.06.006. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32620344.

Tian J, Wei S, Li S, An W, Bai W, Liang X, Du J, Wang N. The effect of atropine 0.01% eyedrops on relative peripheral refraction in myopic children. *Eye (Lond)*. 2023 Feb;37(2):356-361. doi: 10.1038/s41433-021-01923-1. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35094028; PMCID: PMC9873619.

Forma publikacji

Prousalis, E., Mataftsi, A., Ziakas, N., Fontalis, A., Brazitikos, P., & Haidich, A.-B. (2017). Interventions to control myopia progression in children: Protocol for an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Systematic Reviews*, 6, 188. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0580-x>

Lawrenson, J. G., Shah, R., Huntjens, B., Downie, L. E., Virgili, G., Dhakal, R., Verkicharla, P. K., Li, D., Mavi, S., Kernohan, A., Li, T., & Walline, J. J. (2025). Interventions for myopia control in children: A living systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2025(2), CD014758.

Chan, H. H.-L., Yu, W. Y., Li, S. Z. C., Choi, K. Y., Chan, J., Choy, B. N. K., & Ng, A. L. K. (2025). Changes of refractive errors in children with different initial predicted myopia progression rates after 6-month 0.01% atropine treatment. *ARVO Annual Meeting Abstract* | June 2020 Investigative Ophthalmology & Visual Science June 2020, Vol.61, 562.

Hemmati, H. D., Fong, T. M., Lang, E., & Chandler, S. (2023). Efficacy of NVK002 low-dose atropine for treatment of pediatric myopia progression over 24 months: Comparison of CHAMP vs. other published trials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 64(8), 4962. 2023 ARVO Annual Meeting

Wu J, Gong H, Li H, Liang J, Zhang X, Yang H, Liu X, Zhang G, Cheng G, Bai G, Zhang H. Changes in choroidal thickness in myopic children with 0.01% atropine: Evidence from a 12-month follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023 Jun;42:103528. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103528. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36966864.

Publikacja

Gowthami, Dr. Supraja Arisetty, Dr. Priyanka Reddy N. Comparative Efficacy of Spectacles Versus Atropine Drops for Controlling Myopia Progression in Children. International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research (IJLBPR). Volume 9 Issue 1, 2020. <https://www.ijlbpr.com/abstractissue.php?id=6884>

Brelant, Yi Pang, Aliana Bandstra, Valerie Kattouf; Effect of low-dose Atropine on Binocular Vision in Children Aged 6 to 17 Years. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2022;63(7):4317 – A0022. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2781723>

Li, Y., Zhang, X. J., Zhang, Y., Tham, C. C., Pang, C. C. P., & Yam, J. C. (2025). Effect of 0.01%, 0.025%, and 0.05% atropine eye drops on peripapillary gamma zone changes [Conference abstract]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 66(7), ARVO E-Abstract <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2803243&>

Xu, X., He, X., & Du, L. (2025). Low-concentration atropine to control children high myopia [Conference abstract]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 66(6), ARVO E-Abstract. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2804982&>

Xu, S., Hu, Y., & Yang, X. (2024). Assessing the 2-year efficacy of atropine, orthokeratology, and combined therapies: Myopia control and choroidal change – Insights from an age-stratified randomized controlled trial [Conference abstract]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 65(7), ARVO E-Abstract <https://www.myopiaprofile.com/articles/arvo-updates-2024>

Wang, Y., Zhou, X., & Qu, X. (2022). Effects of atropine 0.01% on refractive errors in myopic children [Conference abstract]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 63(7), 4316–A0021. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2782842>

Niska wiarygodność badania

Mishra, D., Tomar, S., Agarwal, M., & Dubey, G. (2022). To study the effect of 0.01% atropine eye drop in prevention of myopia progression in different age group of children. Journal of Pharmaceutical Negative Results, 13(Special Issue 09), 976–980. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S09.117>

Pradhan, V. (2023). A study of effects of atropine 0.01% on progression of myopia. International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research, 15(11), 464–466.

Chaurasia, S., Shah, C., Dhiman, R. K., Pandey, A., & Singh, R. (2022). Efficacy of 0.01% low dose atropine and its correlation with various factors in myopia control in the Indian population. Scientific Reports, 12, Article 10079. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10079-1>

Xia L, Zhao H, Wang Y. Effect of 0.01% Atropine on diopter and optic axis in adolescents and children with myopia. J Pak Med Assoc. 2023 Mar;73(3):656-658. doi: 10.47391/JPMA.6241. PMID: 36932775.

Saxena R, Gupta V, Dhiman R, Joseph E, Agarkar S, Neena R, Magdalene D, Jethani J, Ganesh SC, Patil M, Gogri P, Gadaginamath S, Sen P, Sukhija J, Mishra D, Matalia JH, Sahu A, Kapoor S, Nishanth S, Chaurasia S, Pawar N, Deori N, Sivaraman V, Bordoloi A, Tibrewal S, Singh D, Prasad P, Phuljhele S, Sharma N. Low-dose atropine 0.01% for the treatment of childhood myopia: a pan-India multicentric retrospective study. Br J Ophthalmol. 2024 Mar 20;108(4):588-592. doi: 10.1136/bjo-2023-324450. PMID: 38290805.

Akagun N, Altıparmak UE. Myopi-X lenses vs. low-dose atropine in myopia control: a Turkish retrospective study : Study design: retrospective observational study. BMC Ophthalmol. 2025 Apr 17;25(1):220. doi: 10.1186/s12886-025-04009-8. PMID: 40247228; PMCID: PMC12004783.

Larkin GL, Tahir A, Epley KD, Beauchamp CL, Tong JT, Clark RA. Atropine 0.01% Eye Drops for Myopia Control in American Children: A Multiethnic Sample Across Three US Sites. Ophthalmol Ther. 2019 Dec;8(4):589-598. doi: 10.1007/s40123-019-00217-w. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31602553; PMCID: PMC6858408.

Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia. J Ocul Pharmacol Ther. 2015 Nov;31(9):541-5. doi: 10.1089/jop.2015.0043. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26218150.

Kaymak H, Graff B, Schaeffel F, Langenbucher A, Seitz B, Schwahn H. A retrospective analysis of the therapeutic effects of 0.01% atropine on axial length growth in children in a real-life clinical setting. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 Oct;259(10):3083-3092. doi: 10.1007/s00417-021-05254-5. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34142186; PMCID: PMC8478763.

Sacchi M, Serafino M, Villani E, Tagliabue E, Luccarelli S, Bonsignore F, Nucci P. Efficacy of atropine 0.01% for the treatment of childhood myopia in European patients. Acta Ophthalmol. 2019 Dec;97(8):e1136-e1140. doi: 10.1111/aos.14166. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31197953.

Język publikacji

Li JY, Liu FR, Zhou XW, et al. Study on myopia prevention and control of school-age children with 0.01% atropine. Chinese Journal of School Health 2018;39(03):432-435.

11.4. Ocena wiarygodności badań

Kwestionariusze

Tabela 31. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz

Pytanie	Ocena
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	• Tak • Nie • Niejasne • Nie dotyczy
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	
5. Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	
6. Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanaliz/innego typu syntezy danych	
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	
15. Ocena błędu publikacji (przegląd z syntezą ilościową) i jego wpływu na wyniki przeglądu	
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	
Jakość przeglądu	• Wysoka • Umiarkowana • Niska • Krytycznie niska

Pogrubioną czcionką zaznaczono domeny krytyczne

Tabela 32. Kwestionariusz CASP

Pytanie	Ocena
1. Czy przegląd miał jasno określony cel?	• Tak • Nie • Niejasne
2. Czy przegląd zawierał dokładnie określone kryteria włączenia i wyłączenia?	
3. Czy przegląd uwzględniał odpowiednie źródła literatury?	
4. Czy przegląd zawierał odpowiednią metodologię selekcji i analizy danych?	
5. Czy przegląd dostarczył pełnych informacji o jakości włączonych badań?	
6. Czy wyniki przeglądu zostały jasno przedstawione?	
7. Czy autorzy omówili potencjalne błędy i ograniczenia w badaniach?	
8. Czy wyniki przeglądu zostały odpowiednio zinterpretowane?	
9. Czy wyniki przeglądu mogą być zastosowane w praktyce?	
10. Czy przegląd był przeprowadzony przez zespół badawczy z odpowiednią ekspertyzą?	
Jakość przeglądu	• Wysoka • Średnia • Niska

CASP - Critical Appraisal Skills Programme.

Tabela 33. Narzędzie *Cochrane Collaboration* (RoB 2) do oceny wiarygodności badań RCT

Pytanie	Odpowiedź
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	T/PT/PN/N/BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	T/PT/PN/N/BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	

Pytanie	Odpowiedź
2.1 Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	T/PT/PN/N/BI
2.2 Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencję byli świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	T/PT/PN/N/BI
2.3 Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND/T/PT/PN/N/BI
2.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND/T/PT/PN/N/BI
2.5 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od wspomnianej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND/T/PT/PN/N/BI
2.6 Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T/PT/PN/N/BI
2.7 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1 Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T/PT/PN/N/BI
3.2 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND/T/PT/PN/N/BI
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN/BI: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND/T/PT/PN/N/BI
3.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była N/PN/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1 Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T/PT/PN/N/BI
4.2 Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T/PT/PN/N/BI
4.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND/T/PT/PN/N/BI
4.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND/T/PT/PN/N/BI
4.5 Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Pytanie	Odpowiedź
5.1 Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	T/PT/PN/N/BI
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T/PT/PN/N/BI
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia	

Kolorem zielonym zaznaczono opcję korzystną, kolorem czerwonym opcję niekorzystną.

BI – brak informacji; N – nie; ND – nie dotyczy; PN – prawdopodobnie nie; PT – prawdopodobnie tak; T- tak.

Tabela 34. Narzędzie Cochrane Collaboration (ROBINS-I) do oceny wiarygodności badań non-RCT

Pytanie	Odpowiedź
Ryzyko błędu wynikające z zakłóceń w badaniu	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/niemożliwe do oceny
Dobór uczestników badania	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/niemożliwe do oceny
Klasyfikacja interwencji	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/niemożliwe do oceny
Odchylenia w przebiegu interwencji	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/niemożliwe do oceny
Odchylenia wynikające z utraty danych	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/niemożliwe do oceny
Błędy pomiarowe	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/niemożliwe do oceny
Wybiórczość zgłaszanych wyników	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/niemożliwe do oceny
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/niemożliwe do oceny	

Wyniki oceny wiarygodności badań

Tabela 35. Wyniki oceny wiarygodności badań wtórnych wg narzędzia AMSTAR 2

Pytanie	Schmidt, 2025	Navarra, 2025	Zhang, 2023	Sun, 2022	Sun, 2023	Tsai, 2021	Shaminah, 2019
1.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	Tak	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Tak	Tak	Niejasne
3.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
6.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
8.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
10.	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
12.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
13.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
14.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
15.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
16.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu	Wysoka	Wysoka	Wysoka	Wysoka	Wysoka	Wysoka	Wysoka

Tabela 36. Wyniki oceny wiarygodności badania wtórnego wg narzędziem CASP

Pytanie	Bullimore, 2024
1.	Tak
2.	Tak
3.	Tak
4.	Tak
5.	Tak
6.	Tak
7.	Tak
8.	Tak
9.	Tak
10.	Tak
Jakość przeglądu	Wysoka

CASP - Critical Appraisal Skills Programme.

Badania pierwotne randomizowane – analiza główna

Tabela 37. Ocena badania Yam 2019 narzędziem RoB 2

Pytanie	Yam 2019 [18]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie wykorzystało losową sekwencję alokacji, z zachowaniem stratyfikacji w zależności od płci i wieku, co pozwoliło na odpowiednie zbalansowanie grup. Proces randomizacji był przeprowadzony zgodnie z najlepszymi praktykami, a brak różnic w parametrach wyjściowych (np. wiek, sfera refrakcji) między grupami sugeruje, że proces randomizacji nie miał wpływu na wyniki badania.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie zostało przeprowadzone w podwójnie zaślepionym schemacie, w którym zarówno uczestnicy, jak i oceniający byli nieświadomi przypisania do grup. Odsetek osób, które nie przestrzegały protokołu interwencji, był niski, a analiza wyników została przeprowadzona zgodnie z zasadą „intention-to-treat”, co zmniejsza ryzyko błędów wynikających z odstępstw od zamierzonych interwencji.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Dane dotyczące głównych punktów końcowych były dostępne dla niemal wszystkich uczestników badania. Utrata danych była niewielka, a odsetek brakujących danych był zbliżony między grupami. W badaniu nie ma przesłanek sugerujących, że utrata danych miała związek z wartością wyniku (tzn. że osoby, które opuściły badanie, nie różniły się w istotny sposób od pozostałych uczestników).
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: W badaniu zastosowano ustandaryzowane i częściowo obiektywne metody pomiaru punktów końcowych, takie jak autorefrakcja i mierzenie długości osi gałki ocznej (AL) za pomocą sprzętu o wysokiej precyzji. Zostały również wykorzystane walidowane kwestionariusze jakości życia (VFQ-25), co zmniejsza ryzyko błędów związanych z pomiarami. Metody te były stosowane w taki sam sposób we wszystkich grupach, a dane nie wskazują na brak odśledzenia oceniających.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej został zaplanowany przed rozpoczęciem badania i obejmował zarówno pierwotne, jak i kluczowe punkty końcowe. Wszystkie zasadnicze wyniki zostały raportowane zgodnie z tym planem, bez dowodów na to, że preferowano wyniki korzystniejsze lub selektywnie wybierano wyniki.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. axial length).

Tabela 38. Ocena badania Zadnik 2023 narzędziem RoB 2

Pytanie	Zadnik 2023 [19]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zastosowało losową alokację uczestników do grup, wykorzystując oprogramowanie Interactive Response Technology (Suvoda), co zapewniało odpowiednią losowość. Dodatkowo, randomizacja była stratyfikowana zarówno przez wiek, jak i przez stopień krótkowzroczności (SER), co pomaga w zrównoważeniu grup badawczych. Brak istotnych różnic w parametrach wyjściowych między grupami potwierdza, że randomizacja była przeprowadzona właściwie i bez istotnych błędów.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepiene, zarówno dla uczestników, jak i personelu oceniającego, co zmniejsza ryzyko biasu związanego z oczekiwaniami i interpretacją wyników. W protokole badania nie odnotowano istotnych odstępstw od przypisanych interwencji, a analiza była przeprowadzona zgodnie z zasadą „intention-to-treat” (ITT), uwzględniając uczestników, którzy zrezygnowali z leczenia lub przegrali badanie.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: W badaniu dostępność danych dla analizowanego punktu końcowego była wysoka, a odsetek brakujących danych wyniósł tylko 17,2% (co mieściło się w przewidywanym zakresie 27%). W analizach zastosowano metode

Pytanie	Zadnik 2023 [19]
	"intention-to-treat", co pozwalało zminimalizować ryzyko wpływu brakujących danych na wyniki. Brak dowodów na to, że utrata danych była powiązana z wynikiem, co świadczy o wysokiej wiarygodności analizy.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Do pomiaru głównych punktów końcowych (np. zmiany w sferycznej refrakcji i długości osi gałki ocznej) zastosowano ustandaryzowane i obiektywne metody (np. <i>cycloplegic refraction</i> , pomiar długości osi gałki ocznej), które były dokładne i powtarzalne. Badanie wykorzystywało również odpowiednie urządzenia do pomiaru, co zmniejsza ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej został zaplanowany przed rozpoczęciem badania i obejmował zarówno pierwotne, jak i kluczowe wtórne punkty końcowe. Wszystkie wyniki zostały raportowane zgodnie z tym planem, bez przesłanek wskazujących na wybiórcze raportowanie wyników. Dodatkowo, w analizach uwzględniono dane z różnych grup wiekowych i stopni refrakcji, co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

ITT - populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*).

Tabela 39. Ocena badania Hieda 2021 narzędziem RoB 2

Pytanie	Hieda 2021 [20]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: randomizacja 1:1; zastosowano permutowane bloki (blok=4) ze stratyfikacją wg wieku i płci; tabela randomizacji była generowana i utrzymywana przez zewnętrzną organizację (CRO), a badani/opiekunowie/badacze byli zaślepieni co do przydziału.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: badanie podwójnie zaślepienie; przestrzeganie leczenia monitorowano, a odsetek „compliance” był podobny w obu ramionach; analiza prowadzona w populacji FAS zgodnie z zasadą ITT, z analizą wrażliwości PPS.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: do FAS weszło 84/84 (po 3 wycofaniach przed podaniem leku), a następnie 10 osób nie mogło kontynuować wizyt; autorzy wskazują brak istotnych różnic w follow-up między grupami i wykonano analizę wrażliwości (PPS), co wspiera odporność wyników.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: główne punkty końcowe (zmiana SE i AL) mierzono ustandaryzowanie: cycloplegia (cyclopentolate 1%) i autorefraktometria; AL mierzono IOLMasterem, przy zachowaniu tego samego urządzenia u danego uczestnika przez cały okres.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: dane było zarejestrowane (UMIN-CTR), a pierwotny i wtórny punkt końcowy są jasno zdefiniowane; raport obejmuje kluczowe wyniki dla SE i AL w 24. miesiącu.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

ITT - populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*); AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SE – ekwiwalent sferyczny (ang. *spherical equivalent*); PPS – analiza zgodna z protokołem (ang. *Per Protocol Set*); FAS – pełna analiza populacji (ang. *Full Analysis Set*).

Tabela 40. Ocena badania Lee 2022 narzędziem RoB 2

Pytanie	Lee 2022 [21]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zastosowało prostą randomizację z alokacją 2:1 do grupy atropiny 0,01% i grupy placebo. Losowe przypisanie uczestników do grup było przeprowadzone na podstawie procedury randomizacji, a losowość była odpowiednio kontrolowana. Grupa placebo była nieco starsza (średni wiek 12,2

Pytanie	Lee 2022 [21]
	± 2,5), ale ta różnica została uwzględniona w analizie statystycznej jako zmienna kontrolna, zmniejszając ryzyko błędów związane z tą zmiennością.
Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepienie, zarówno dla uczestników, jak i personelu oceniającego. Istotnych odstępstw od przydzielonych interwencji nie odnotowano. Wszystkie dzieci otrzymywały przypisane im krople (0,01% atropina lub placebo) na noc przez cały okres badania (24 miesiące). Analiza została przeprowadzona zgodnie z zasadą "intention-to-treat" (ITT), uwzględniając wszystkie dzieci w analizach wyników, niezależnie od przestrzegania protokołu.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Utrata uczestników była stosunkowo niewielka, z 22 uczestnikami, którzy wycofali się z badania (10 w grupie atropiny, 12 w grupie placebo). Różnica w stopniu odpływu uczestników między grupami stała się statystycznie istotna po 18. i 24. miesiącu (p = 0,047 i p = 0,024). Jednak ta różnica nie wpływała na wyniki, ponieważ analiza opierała się na zasadzie "intention-to-treat". Dodatkowo, analiza wyników dla uczestników, którzy ukończyli badanie, wskazuje na wiarygodność wyników z minimalnym wpływem na dane.
Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Do pomiaru punktów końcowych (zmiana w sferycznej refrakcji – SphE, długość osi gałki ocznej – AL) użyto ustandaryzowanych, obiektywnych metod, takich jak autorefrakcja, ultrasonografia w celu pomiaru AL oraz ocenę głębokości przedniej komory. Badanie wykazało spójność pomiarów w czasie, a użyte urządzenia były odpowiednio zwalidowane.
Ryzyko błędów wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej został określony przed rozpoczęciem badania, a badanie było zaplanowane jako próba kontrolowana placebo, uwzględniająca pierwotne i kluczowe punkty końcowe. Wszystkie wyniki zostały zgodnie z tym planem opublikowane, a analiza nie wykazała preferencji raportowania korzystniejszych wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDÓW: Niskie	

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); ITT - populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*).

Tabela 41. Ocena badania Repka 2023 narzędziem RoB 2

Pytanie	Repka 2023 [22]
Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie było losowo kontrolowane, z użyciem randomizacji 2:1 (atropina:placebo). Zastosowano permutowaną blokową randomizację, stratyfikowaną według koloru tęczówki (brązowy vs. niebrązowy) oraz ośrodka, co pozwalało na kontrolowanie zmiennych potencjalnie wpływających na wyniki. Dodatkowo, w przypadku dzieci, które miały bardzo podobne cechy wyjściowe (wiek, refrakcja), proces randomizacji wydaje się odpowiednio zrealizowany.
Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie zostało przeprowadzone w schemacie podwójnie zaślepionym. Badani byli losowo przypisani do jednej z dwóch grup – atropiny 0,01% lub placebo. Adherencja do leczenia była monitorowana za pomocą kalendarzy, a ponad 90% uczestników wykazało się dobrą do doskonałą zgodnością z harmonogramem leczenia. Ponadto, zastosowano zasadę analizy "intention-to-treat", co minimalizuje ryzyko błędów związanego z odstępstwami od przypisanych interwencji.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Badanie miało minimalne straty do follow-upu – 5% w grupie atropiny i 6% w grupie placebo. Dzięki zastosowaniu analizy "intention-to-treat" wyniki były nadal wiarygodne, nawet w przypadku utraty kilku uczestników. Ponadto, brak dowodów sugerujących, że utrata danych miała związek z wynikiem (np. szybka progresja myopii), co zmniejsza ryzyko błędów wynikającego z braku danych.

Pytanie	Repka 2023 [22]
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar punktów końcowych opierał się na ustandaryzowanych metodach (autorefrakcja, pomiar długości osi gałki ocznej). Pomiar wykonywano za pomocą tego samego sprzętu na każdym etapie badania, co zapewnia spójność i minimalizuje ryzyko błędów pomiarowych. Pomiar przebiegał również zgodnie z procedurami zasłaniania, zapewniając obiektywność oceny wyników.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej był ustalony przed rozpoczęciem badania i obejmował główne punkty końcowe (zmiana w refrakcji sferycznej oraz długości osi gałki ocznej). Wszystkie dane zostały zgodnie z tym planem opublikowane, a badanie nie wykazało żadnych dowodów na wybiórcze raportowanie wyników. Analiza uwzględniała również grupy o różnych cechach demograficznych (np. rasowych i etnicznych).
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 42. Ocena badania Loughman 2024 narzędziem RoB 2

Pytanie	Loughman 2024 [23]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie wykorzystuje proces losowej alokacji (2:1), a także zastosowano podwójnie zaślepioną metodę, co zapewnia brak manipulacji w przypisaniu do grup. Charakterystyki wyjściowe uczestników były zrównoważone w grupach, a różnice między grupami przed rozpoczęciem badania były nieistotne. Cały proces randomizacji jest dobrze opisany i wykonany zgodnie z wymaganiami, co minimalizuje ryzyko biasu.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: W badaniu nie odnotowano istotnych odstępstw od zaplanowanych interwencji. Proces badania był przeprowadzony w systemie podwójnie zaślepionym, co zapewnia, że uczestnicy oraz personel administrujący leczeniem nie byli świadomi przypisania do grup. Przestrzeganie protokołu było zgodne, a analiza danych została przeprowadzona zgodnie z zasadą "intention-to-treat", co minimalizuje ryzyko błędu.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Pomiar wyników (zmiany refrakcji sferycznej – SE oraz długości osi gałki ocznej – AL) odbywał się za pomocą ustandaryzowanych i precyzyjnych metod, takich jak autorefrakcja po cykloplegii oraz pomiar AL przy użyciu biometru. Cały proces był jednolity i przeprowadzony w taki sam sposób w obu grupach, co minimalizuje ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar wyników (zmiany refrakcji sferycznej – SE oraz długości osi gałki ocznej – AL) odbywał się za pomocą ustandaryzowanych i precyzyjnych metod, takich jak autorefrakcja po cykloplegii oraz pomiar AL przy użyciu biometru. Cały proces był jednolity i przeprowadzony w taki sam sposób w obu grupach, co minimalizuje ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały raportowane zgodnie z planem badania. Plan analizy statystycznej był jasno określony przed rozpoczęciem badania i przestrzegano go w całym procesie. Wyniki były raportowane zgodnie z założeniami, bez dowodów na selektywne raportowanie wyników, co zmniejsza ryzyko biasu.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SE – ekwiwalent sferyczny (ang. *spherical equivalent*).

Tabela 43. Ocena badania Hansen 2023 narzędziem RoB 2

Pytanie	Hansen 2023 [24]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zastosowało losową alokację z użyciem algorytmu komputerowego w systemie REDCap, co zapewniało odpowiednią losowość w przypisaniu uczestników do grup. Grupa placebo oraz grupy interwencyjne były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyk wyjściowych (np. wiek, długość osi gałki ocznej), a proces losowania był odpowiednio ukryty przed uczestnikami, rodzicami i personelem badawczym. Ten proces minimalizuje ryzyko błędu w randomizacji.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepię, co oznacza, że zarówno uczestnicy, jak i osoby przeprowadzające badania, nie wiedziały, do jakiej grupy przypisano uczestników. Ponadto, badanie stosowało ścisłe monitorowanie przestrzegania protokołu interwencyjnego za pomocą dzienników używania kropli przez uczestników. Przestrzeganie zasad było wysokie, a analiza przeprowadzona zgodnie z zasadą "intention-to-treat", co minimalizuje ryzyko błędów związanych z odstępstwami od interwencji.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Utrata danych była minimalna, a odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, wynosił 97%. W przypadku tych, którzy odeszli z badania (3 osoby), analiza była nadal przeprowadzona zgodnie z zasadą "intention-to-treat", co minimalizuje ryzyko błędów związanych z brakującymi danymi. Ponadto, zastosowano odpowiednią metodę analizy danych, uwzględniając wielokrotne porównania.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Wyniki pomiarów zostały uzyskane przy użyciu precyzyjnych, ustandaryzowanych metod, takich jak autorefrakcja, biometria optyczna (pomiar długości osi gałki ocznej) oraz OCT (pomiar grubości choroidu). Metody pomiaru były przeprowadzane w taki sam sposób we wszystkich grupach, a wszystkie używane urządzenia były dobrze zwalidowane, co zmniejsza ryzyko błędów w pomiarach.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej był ustalony przed rozpoczęciem badania, a wszystkie pierwotne i wtórne punkty końcowe zostały raportowane zgodnie z tym planem. Wyniki były analizowane z uwzględnieniem poprawek na wielokrotne testowanie, a analiza została przeprowadzona zgodnie z metodą "intention-to-treat". Brak dowodów na selektywne raportowanie wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

OCT - optyczna koherencyjna tomografia komputerowa (ang. *optical coherence tomography*).

Tabela 44. Ocena badania Hansen 2024 narzędziem RoB 2

Pytanie	Hansen 2024 [25]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zastosowało randomizację 1:1:1 z alokacją do trzech grup (placebo, 0.01% atropina i 0.1% loading dose), przy czym randomizacja była przeprowadzona przy użyciu algorytmu komputerowego, a zasłonięcie alokacji było osiągnięte poprzez maskowanie statusu randomizacji zarówno dla uczestników, jak i personelu badawczego. Metodyka randomizacji i kontrola alokacji były odpowiednie, a grupy były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyk wyjściowych (wiek, refrakcja, długość osi gałki ocznej).
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepię, co zapobiegało wpływowi oczekiwań i uprzedzeń zarówno uczestników, jak i oceniających. Uczestnicy stosowali przypisane im krople przez dwa lata, a przestrzeganie protokołu było monitorowane za pomocą dzienników stosowania leku. Odsetek uczestników, którzy nie stosowali leku zgodnie z wymaganiami, był minimalny (85% uczestników stosowało leki co najmniej 6 razy w tygodniu), a analiza przeprowadzona została zgodnie z zasadą "intention-to-treat", co zmniejsza ryzyko błędów związanych z odstępstwami.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: W badaniu nie odnotowano istotnych strat danych. Utrata uczestników wyniosła tylko 5%, a metoda analizy "intention-to-treat" zapewniała

Pytanie	Hansen 2024 [25]
	wiarygodność wyników mimo utraty danych. Brak wskazań, że utrata danych miała związek z wynikami, co zmniejsza ryzyko błędów związanych z brakującymi danymi.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Do pomiaru wyników zastosowano ustandaryzowane, obiektywne metody. Długość osi gałki ocznej (AL) mierzono przy użyciu biometrii optycznej, a refrakcję (SER) określano za pomocą autorefrakcji po cykloplegii. Pomiar parametrów ocznych odbywał się w sposób jednolity w całym badaniu. Dodatkowo, zastosowanie zaawansowanego sprzętu (OCT, autorefrakcja) zmniejsza ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Badanie przestrzegało zaplanowanego wcześniej planu analizy statystycznej, uwzględniając wszystkie zaplanowane punkty końcowe (zarówno pierwotne, jak i wtórne). Wyniki były raportowane zgodnie z zaplanowaną metodą analizy, a w badaniu nie wystąpiło selektywne raportowanie wyników. Wnioski oparto na pełnych danych i wyniki zostały odpowiednio skorygowane o wielokrotne testowanie (False Discovery Rate).
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SE – ekwiwalent sferyczny (ang. *spherical equivalent*); OCT - optyczna koherencyjna tomografia komputerowa (ang. *optical coherence tomography*).

Tabela 45. Ocena badania Moriche-Carretero 2024 narzędziem RoB 2

Pytanie	Moriche-Carretero 2024 [26]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zostało przeprowadzone w sposób losowy (randomizowane), a uczestnicy zostali przydzieleni do dwóch grup: kontrolnej (bez leczenia) i eksperymentalnej (0,01% atropina). Zostały użyte losowe procedury do alokacji uczestników, a grupy były dobrze zrównoważone pod względem wieku, płci i charakterystyk wyjściowych. Dodatkowo, przypisanie do grup było zasłonięte zarówno dla uczestników, jak i dla personelu badawczego (podwójne zaślepienie).
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepienie i monitorowano zgodność z protokołem. Uczestnicy z grupy leczenia (atropina) stosowali lek zgodnie z wytycznymi (raz dziennie przez 5 lat), a grupie kontrolnej nie podano leczenia ani placebo. Istnieje minimalne ryzyko błędów związanych z odstępstwami, ponieważ przestrzeganie leczenia było monitorowane, a analiza oparta na zasadzie "intention-to-treat" zminimalizowała potencjalny wpływ takich odstępstw.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: W badaniu uczestniczyło 361 dzieci, a większość z nich zakończyła badanie po 5 latach. Utrata danych była niewielka, a analiza danych oparta na zasadzie "intention-to-treat" zapewniła wiarygodność wyników mimo braku pełnych danych dla niektórych uczestników. Przykłady osób, które zostały wykluczone (np. z powodu nieprzestrzegania protokołu), zostały szczegółowo opisane, a ryzyko błędu związanego z brakującymi danymi zostało zminimalizowane.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Do pomiaru wyników (np. zmiana sferycznej refrakcji, długość osi gałki ocznej) zastosowano precyzyjne, ustandaryzowane metody, takie jak autorefrakcja i biometrię optyczną. Pomiar był wykonywany w tym samym czasie w obu grupach, co zapewnia spójność wyników. Ponadto, wszelkie zmienne, takie jak krzywizna rogówki czy głębokość komory przedniej, zostały dokładnie monitorowane, co minimalizuje ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Badanie opierało się na wcześniej zaplanowanej analizie statystycznej, która obejmowała zarówno pierwotne, jak i wtórne punkty końcowe. Wszystkie dane zostały opublikowane zgodnie z planem, a wyniki zostały uwzględnione w analizach bez selektywnego raportowania wyników. Przeprowadzono również korektę dla wielokrotnych testów, co zmniejsza ryzyko błędów związanych z wyborem tylko korzystnych wyników.

Pytanie	Moriche-Carretero 2024 [26]
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 46. Ocena badania Moriche-Carretero 2021 narzędziem RoB 2

Pytanie	Moriche-Carretero 2021 [27]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zostało przeprowadzone jako randomizowane, z losowym przypisaniem uczestników do grupy leczenia (atropina 0,01%) lub grupy kontrolnej (brak leczenia). Przypisanie do grupy było zasłonięte (podwójnie zaślepione), a proces randomizacji został odpowiednio opisany, co zmniejsza ryzyko błędów w przypisaniu. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyk wyjściowych (wiek, refrakcja, długość osi gałki ocznej).
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione, co zapewniało, że zarówno uczestnicy, jak i personel badawczy nie wiedzieli, do jakiej grupy przypisano pacjentów. Przestrzeganie protokołu było monitorowane, a badanie przeprowadzono zgodnie z metodą "intention-to-treat", co zmniejsza ryzyko związane z odstępstwami od zamierzonych interwencji. Jedynie 8 dzieci z grupy leczenia miało problemy z przestrzeganiem protokołu, ale były one wykluczone z analizy.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Utrata danych była minimalna (jedynie 3 dzieci nie ukończyły badania z grupy kontrolnej). Wyniki oparto na zasadzie "intention-to-treat", co oznacza, że analiza uwzględniała wszystkie dzieci, które zostały pierwotnie przypisane do grupy, niezależnie od tego, czy ukończyły badanie. Dzięki tej metodzie ryzyko błędu związanego z brakującymi danymi zostało zminimalizowane.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar punktów końcowych (zmiana w sferycznej refrakcji i długości osi gałki ocznej) został przeprowadzony zgodnie z ustalonymi metodami, takimi jak autorefrakcja i biometryczne pomiary długości osi gałki ocznej. Pomiar tych parametrów w obu grupach był przeprowadzany za pomocą identycznych procedur, co zapewnia spójność i minimalizuje ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Badanie oparte było na wcześniej zaplanowanej analizie statystycznej, uwzględniającej zarówno pierwotne, jak i wtórne punkty końcowe. Wszystkie wyniki zostały opublikowane zgodnie z planem, a dane były przedstawione w przejrzysty sposób. Nie stwierdzono selektywnego raportowania wyników ani jakiegokolwiek manipulacji danymi.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 47. Ocena badania Sharma 2023 narzędziem RoB 2

Pytanie	Sharma 2023 [28]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: W badaniu zastosowano komputerowo generowaną losową alokację uczestników, przypisując ich do grupy leczenia (atropina 0,01%) i grupy placebo. Grupy były odpowiednio zrównoważone pod względem podstawowych cech (wiek, płeć, refrakcja), co świadczy o dobrym procesie randomizacji. Ponadto, proces randomizacji był zasłonięty, co zapobiegało manipulacjom w przydzielaniu do grup.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione, a przestrzeganie protokołu było monitorowane. Uczestnicy byli zgodnie przypisani do grupy otrzymującej atropinę 0,01% lub placebo (krople nawilżające). Zastosowanie zasady "intention-to-treat" pozwalało na uwzględnienie wszystkich uczestników w analizach, co zmniejsza ryzyko błędów wynikających z odstępstw. Zaledwie kilku uczestników miało problemy z przestrzeganiem protokołu, a ich dane zostały odpowiednio uwzględnione.

Pytanie	Sharma 2023 [28]
Brakujące dane o wynikach	Niskie: W badaniu uczestniczyło 100 dzieci (200 oczu), a strata danych była minimalna. Wykorzystanie metody "intention-to-treat" zmniejsza ryzyko błędów związanych z brakującymi danymi, ponieważ uwzględniono wszystkich uczestników zgodnie z pierwotnym przypisaniem do grupy, niezależnie od ukończenia badania.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar wyników (zmiana sferycznej refrakcji i długości osi gałki ocznej) został przeprowadzony za pomocą dokładnych, ustandaryzowanych metod, takich jak autorefrakcja i biometrię optyczną. Pomiar był jednolity w całym badaniu i przeprowadzany przez jednego badacza, co zmniejsza ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej był zaplanowany przed rozpoczęciem badania i uwzględniał zarówno pierwotne, jak i wtórne punkty końcowe. Wszystkie zaplanowane wyniki zostały opublikowane zgodnie z tym planem. Wyniki były przedstawione w sposób przejrzysty, a analiza statystyczna wykorzystywała odpowiednie metody do kontrolowania błędów związanych z wielokrotnym testowaniem.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 48. Ocena badania Sen 2022 narzędziem RoB 2

Pytanie	Sen 2022 [29]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: W badaniu zastosowano losową alokację uczestników do dwóch grup (grupa leczona atropiną 0,01% oraz grupa placebo) za pomocą komputerowego generowanego numeru. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem podstawowych cech (wiek, refrakcja), a przypisanie do grup było zasłonięte (podwójnie zaślepione).
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było przeprowadzone w systemie podwójnie zaślepionym. Uczestnicy byli ściśle monitorowani pod względem przestrzegania protokołu. Ponadto, zastosowanie zasady "intention-to-treat" umożliwiło uwzględnienie uczestników, którzy mogą mieć problemy z przestrzeganiem protokołu. Istnieje niewielkie ryzyko, ale procedury są stosowane w sposób zgodny z najlepszymi i praktykami.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Badanie objęło 150 dzieci, z czego 145 ukończyło badanie (strata uczestników wyniosła tylko 3 dzieci). Zastosowanie metody "intention-to-treat" zapewnia, że brakujące dane nie wpłynęły na wyniki, a analiza uwzględniała wszystkie grupy uczestników.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Do pomiaru wyników (zmiana w sferycznej refrakcji oraz długości osi gałki ocznej) zastosowano ustandaryzowane metody, takie jak autorefrakcja i biometrię optyczną. Badanie było prowadzone przez wykwalifikowanego specjalistę, a pomiar był wykonywany w jednolity sposób, minimalizując ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Wszystkie pierwotne i wtórne punkty końcowe zostały zaplanowane przed rozpoczęciem badania, a wyniki zostały przedstawione zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej. Nie znaleziono dowodów na selektywne raportowanie wyników. Wyniki zostały uwzględnione zgodnie z ustalonym planem, bez manipulacji danymi.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 49. Ocena badania Chan 2022 narzędziem RoB 2

Pytanie	Chan 2022 [30]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zastosowało komputerowo generowaną randomizację, przydzielając uczestników do dwóch grup: 0,01% atropina oraz placebo. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem podstawowych cech demograficznych (wiek, refrakcja sferyczna, długość osi gałki ocznej) i były przypisane w sposób zasłonięty (podwójnie zaślepione)
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione, a przestrzeganie protokołu było monitorowane. Uczestnicy dostali dokładne instrukcje dotyczące stosowania kropli (1 kropla dziennie), a analiza była oparta na zasadzie "intention-to-treat", uwzględniając wszystkich uczestników, niezależnie od ich przestrzegania protokołu.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: W badaniu udział wzięło 71 dzieci, z czego 61 ukończyło badanie. Zastosowanie metody "intention-to-treat" pozwoliło uwzględnić wszystkich uczestników, a odsetek brakujących danych był minimalny.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Do pomiaru wyników zastosowano dokładne i ustandaryzowane metody, takie jak autorefrakcja oraz biometria optyczna (pomiar długości osi gałki ocznej). Pomiar wyników był przeprowadzany jednolicie, co minimalizuje ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Badanie miało zaplanowaną i uprzednio określoną analizę statystyczną, obejmującą zarówno pierwotne, jak i wtórne punkty końcowe. Wszystkie wyniki zostały raportowane zgodnie z pierwotnym planem badania, a nie zauważono selektywnego raportowania wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 50. Ocena badania Wei 2020 narzędziem RoB 2

Pytanie	Wei 2020 [31]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zostało przeprowadzone jako randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy leczenia (atropina 0,01%) lub grupy placebo. Losowanie zostało przeprowadzone za pomocą programu SAS, co zapewnia odpowiednią losowość. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem demograficznym i podstawowych cech wyjściowych (wiek, refrakcja, długość osi gałki ocznej).
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione, a przestrzeganie protokołu było monitorowane za pomocą dzienników stosowania kropli. Zastosowano metodę "intention-to-treat", aby uwzględnić wszystkich uczestników, niezależnie od przestrzegania protokołu. Jednakże, w badaniu wystąpiła niewielka liczba uczestników, którzy zrezygnowali z leczenia, co może wpłynąć na ogólną interpretację wyników.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Utrata danych była minimalna (około 30% uczestników nie ukończyło badania), ale zastosowanie analizy "intention-to-treat" zminimalizowało wpływ brakujących danych na końcowe wyniki. Ponadto, nie stwierdzono dowodów na to, że utrata danych była związana z różnicami w wynikach leczenia.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar głównych punktów końcowych (zmiana w refrakcji sferycznej i długości osi gałki ocznej) przeprowadzono za pomocą ustandaryzowanych metod (autorefrakcja, biometrię optyczną). Pomiar był jednolity w całym badaniu, a wykorzystane urządzenia (np. autorefraktor HRK7000 A) są uznawane za dokładne i sprawdzone.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej został zaplanowany przed rozpoczęciem badania i uwzględniał zarówno pierwotne, jak i wtórne punkty końcowe. Wszystkie wyniki zostały opublikowane zgodnie z tym planem, a badanie nie wykazało selektywnego raportowania wyników.

Pytanie	Wei 2020 [31]
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 51. Ocena badania Cui 2021 narzędziem RoB 2

Pytanie	Cui 2021 [32]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zastosowało randomizację komputerową, przydzielając uczestników do grup 0,02% atropiny, 0,01% atropiny i grupy placebo. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyk wyjściowych, takich jak wiek, refrakcja, długość osi gałki ocznej, oraz inne istotne zmienne, jak czas spędzany na świeżym powietrzu i bliskiej pracy. Ponadto, proces randomizacji był zasłonięty (double-blind), co zmniejsza ryzyko manipulacji wynikami.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione i monitorowano zgodność z protokołem. Zastosowanie metody "intention-to-treat" pozwoliło uwzględnić wszystkich uczestników w analizach, niezależnie od przestrzegania protokołu. Przestrzeganie zasad było monitorowane za pomocą dzienników stosowania kropli, a tylko niewielka liczba uczestników zrezygnowała z udziału w badaniu z różnych powodów (np. przejście na inne leczenie).
Brakujące dane o wynikach	Niskie: W badaniu zastosowano analizę "intention-to-treat", co pozwala na uwzględnienie wszystkich danych, w tym przypadków, gdy uczestnicy nie ukończyli badania. Zaledwie 64 uczestników zostało utraconych do follow-upu (16%), a różnice między tymi, którzy ukończyli badanie, a tymi, którzy się wycofali, nie były istotne statystycznie.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar wyników (zmiana w refrakcji sferycznej i długości osi gałki ocznej) przeprowadzono za pomocą ustandaryzowanych, precyzyjnych metod, takich jak autorefrakcja i biometrię optyczną. Wyniki były mierzone w sposób jednolity przez ten sam zespół, a urządzenia, takie jak IOLMaster, zostały uznane za wysokiej jakości.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Wszystkie wyniki zostały zaplanowane w analizie statystycznej przed rozpoczęciem badania i zostały raportowane zgodnie z tym planem. Badanie nie wykazuje selektywnego raportowania wyników; dane przedstawione w tabelach i wykresach są spójne z zaplanowaną analizą.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 52. Ocena badania Fu 2020 narzędziem RoB 2

Pytanie	Fu 2020 [33]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie wykorzystywało losową alokację uczestników do trzech grup: 0,02% atropiny, 0,01% atropiny i grupy kontrolnej. Zastosowano podwójnie zaślepioną metodę, co zapobiegało manipulacjom w procesie randomizacji. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem wieku, refrakcji i innych cech demograficznych.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Przestrzeganie protokołu było monitorowane, a badanie przeprowadzono w systemie podwójnie zaślepionym. Zastosowanie zasady "intention-to-treat" zapewniało uwzględnienie wszystkich uczestników, niezależnie od przestrzegania protokołu.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: W badaniu zastosowano metodę "intention-to-treat", co pozwalało na uwzględnienie wszystkich uczestników, nawet jeśli nie ukończyli badania. Utrata danych była minimalna, a różnice między uczestnikami, którzy ukończyli badanie, a tymi, którzy się wycofali, nie były istotne statystycznie.

Pytanie	Fu 2020 [33]
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar wyników, takich jak zmiana w sferycznej refrakcji (SER) oraz długości osi gałki ocznej (AL), przeprowadzono za pomocą precyzyjnych metod, takich jak autorefrakcja oraz biometrię optyczną (IOLMaster). Wszystkie pomiary były wykonywane zgodnie z protokołem, zapewniając jednolitość i minimalizując ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Wszystkie wyniki zostały zaplanowane w analizie statystycznej przed rozpoczęciem badania i raportowane zgodnie z tym planem. Dane przedstawiono w sposób przejrzysty, a analiza była oparta na pełnych danych. Nie znaleziono dowodów na selektywne raportowanie wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 53. Ocena badania Zhao 2021 narzędziem RoB 2

Pytanie	Zhao 2021 [34]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zastosowało randomizację komputerową, przydzielając uczestników do jednej z czterech grup: 0,01% atropina z okularami (SA), same okulary (S), 0,01% atropina z soczewkami ortokeratologicznymi (OKA), oraz same soczewki ortokeratologiczne (OK). Grupy były dobrze zrównoważone pod względem podstawowych cech, takich jak wiek, refrakcja i długość osi gałki ocznej, a proces randomizacji był zasłonięty (podwójnie zaślepione).
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione, a przestrzeganie protokołu było monitorowane. Zastosowanie metody "intention-to-treat" zapewniało uwzględnienie wszystkich uczestników w analizach, niezależnie od przestrzegania protokołu. Przestrzeganie zasad było wysokie, z minimalnymi odstępstwami.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: W badaniu wzięło udział 80 dzieci, a utrata uczestników była minimalna. Zastosowanie analizy "intention-to-treat" zminimalizowało ryzyko błędów związanych z brakującymi danymi.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar wyników (zmiana w refrakcji sferycznej, długość osi gałki ocznej, Schirmer's test, TBuT) przeprowadzono za pomocą precyzyjnych, ustandaryzowanych metod, takich jak autorefrakcja i biometrię optyczną (IOLMaster). Wyniki były jednolicie mierzone przez ten sam zespół, co minimalizowało ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Wszystkie wyniki zostały zaplanowane w analizie statystycznej przed rozpoczęciem badania, a wyniki zostały raportowane zgodnie z tym planem. Dane były przedstawione w sposób przejrzysty, a analiza wykorzystwała odpowiednie metody korekty dla wielokrotnych testów.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 54. Ocena badania Ohno-Matsui 2026 narzędziem RoB 2

Pytanie	Ohno-Matsui 2026 [35]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: randomizacja 1:1:1 do 0,01% atropiny, 0,025% atropiny lub placebo; zastosowano system Randomization and Trial Supply Management, ze stratyfikacją wg grup wieku; charakterystyki wyjściowe były podobne między ramionami.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: badanie było podwójnie zaślepione (badani i oceniający wyniki nie znali przydziału), a zgodność ze stosowaniem leku była bardzo wysoka (ok. 95–96% w okresie 0–24 mies.); analiza skuteczności prowadzona w „full analysis set” (≥1 dawka) i z użyciem MMRM.

Pytanie	Ohno-Matsui 2026 [35]
Brakujące dane o wynikach	Umiarkowane: do 24. miesiąca badanie ukończyło 81,6% uczestników (ok. 18% braków), a odsetek przedwczesnych zakończeń był wyższy w ramieniu 0,01% (23,2%) niż w placebo (16,2%) i 0,025% (15,8%) – to może sprzyjać obciążeniu, jeśli powody wycofań były powiązane z wynikami. Zastosowano MMRM, które ogranicza problem braków danych, ale przy tej skali i pewnej nierównowadze w odpływie pozostają „some concerns”.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: główny punkt końcowy to zmiana cykloplegicznego obiektywnego SE, a wtórny m.in. długość osiowa (AL) – są to pomiary obiektywne/standaryzowane; osoby oceniające wyniki były zaślepione.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: badanie było rejestrowane (jRCT), a punkty końcowe i podejście statystyczne (MMRM, sekwencja testów dla kontroli wielokrotności) opisano z góry; raportowane są kluczowe wyniki dla SE i AL.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Umiarkowane	

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SE – ekwiwalent sferyczny (ang. *spherical equivalent*).

Badania pierwotne randomizowane – analiza dodatkowa

Tabela 55. Ocena badania Chia 2016 narzędziem RoB 2

Pytanie	Chia 2016 [36]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie było randomizowane, z 2:2:1 alokacją (0,01%, 0,1% i 0,5% atropiny) wśród 400 dzieci. Zastosowano stratyfikację pod względem wieku i płci, a proces randomizacji był zasłonięty (podwójnie zaślepione), co zmniejsza ryzyko biasu. Grupy były dobrze zrównoważone na początku badania pod względem podstawowych cech.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione. Przestrzeganie protokołu monitorowano za pomocą narzędzi mobilnych, a compliance (zgodność z leczeniem) była wysoka w obu grupach. Zastosowano analizę "intention-to-treat" oraz analizę wrażliwości (PPS)
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Utrata uczestników była minimalna (do 3. roku badania wycofało się 44 osoby). Zastosowanie analizy "intention-to-treat" zmniejszyło potencjalny wpływ brakujących danych. Autorzy wykonali analizę wrażliwości (PPS) dla osób, które nie ukończyły badania, co zmniejsza ryzyko błędów w ocenie wyników.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Punkty końcowe (zmiana w sferycznym równoważniku i długości osiowej gałki ocznej) były mierzone obiektywnie za pomocą autorefraktometrii oraz biometrii optycznej (Zeiss IOLMaster). Pomiar był jednolity w całym badaniu, co zmniejsza ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej był zaplanowany przed rozpoczęciem badania, a wszystkie wyniki (zarówno pierwotne, jak i wtórne) zostały opublikowane zgodnie z planem. Dalsze analizy uwzględniały testy wielokrotnych porównań w sposób zgodny z metodami zalecanymi w literaturze.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

PPS – analiza zgodna z protokołem (ang. *Per Protocol Set*);

Tabela 56. Ocena badania Chia 2012 narzędziem RoB 2

Pytanie	Chia 2012 [37]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Uczestnicy badania zostali randomizowani do trzech grup: 0.5%, 0.1% i 0.01% atropiny. Zastosowano stratyfikację według wieku i płci, aby zapewnić równowagę grup. Badanie było podwójnie zaślepiene. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem podstawowych cech na początku badania.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepiene i monitorowane pod względem przestrzegania protokołu. Zastosowano analizę "intention-to-treat" oraz analizę PPS (per protocol set), aby uwzględnić wszystkie dane, niezależnie od przestrzegania protokołu. Zgłoszenia o odstępstwach były minimalne.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: 84.2% uczestników zakończyło badanie w ciągu 2 lat. Brakujące dane zostały odpowiednio uwzględnione dzięki zastosowaniu analizy "intention-to-treat". Autorzy wykonali także analizę wrażliwości, co pozwala zminimalizować ryzyko wpływu brakujących danych.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar wyników (np. zmiana w sferycznym równoważniku i długości osiowej gałki ocznej) odbywał się przy użyciu precyzyjnych i standaryzowanych metod (autorefrakcja, biometria optyczna). Pomiar był przeprowadzony przez ten sam zespół, co zmniejsza ryzyko błędów.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej był zaplanowany przed rozpoczęciem badania i uwzględniał zarówno pierwotne, jak i wtórne punkty końcowe. Wyniki zostały raportowane zgodnie z planem, a analiza wielokrotnych porównań została uwzględniona w raportowaniu.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 57. Ocena badania Li 2024 narzędziem RoB 2

Pytanie	Li 2024 [38]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Pierwotne badania (ATOM1 i ATOM2) były randomizowanymi, podwójnie zaślepienymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z przypisaniem do grup atropiny vs placebo/lek różnej dawki. W ATOM1 zastosowano randomizację 1% atropina vs placebo, a w ATOM2 – randomizację 2:2:1 dla 0,5%, 0,1% i 0,01% atropiny.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: W pierwotnych ATOM1/ATOM2 badaniach wykorzystano podwójne zaślepienie (maskowanie) i standardowy protokół podawania kropli. Długoterminowy follow-up nie dotyczy nowych interwencji, lecz obserwacji po zakończeniu terapii.
Brakujące dane o wynikach	Wysokie: W długoterminowym follow-up tylko 17,8% uczestników z ATOM1 i 39,5% z ATOM2 zostało ocenionych po 10–20 latach, co oznacza duży ubytek danych i możliwy bias selekcyjny (duża utrata do follow-upu). Taki poziom braków danych może wpływać na wiarygodność długoterminowych wniosków.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Wyniki pierwotnych RCT były mierzone metodami obiektywnymi i standaryzowanymi: cykloplegiczna autorefrakcja, biometria, itp.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Umiarkowane: Analiza long-term nie była pierwotnym celem RCT i nie jest w pełni prerejestrowana jako odrębny punkt końcowy. Jednak raport długoterminowy opisuje rezultaty zgodnie z planem analiz pilotowych.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie	

ATOM1/ ATOM2 - badanie terapii atropinowej ograniczającej krótkowzroczność (ang. *Atropine for the Treatment of Myopia*);
RCT- Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomised controlled trial*).

Tabela 58. Ocena badania Yam 2022 narzędziem RoB 2

Pytanie	Yam 2022 [39]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie bazuje na LAMP Study z randomizacją 1:1 dla kontynuacji leczenia vs washout w 3. roku po wcześniejszej randomizacji do 3 stężeń atropiny (0,05%, 0,025%, 0,01%) w pierwszych 2 latach. Randomizacja jest podwójnie zaślepiona i przeprowadzona centralnie, a grupy były zrównoważone pod względem charakterystyk wyjściowych.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie kontynuowało zaślepiony protokół podawania atropiny, a analiza została przeprowadzona zgodnie z zasadą full analysis set (odpowiednik intention-to-treat). Przerwanie leczenia (washout) było zaplanowaną częścią protokołu i kontrolowane w obu ramionach.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Z 350 dzieci oryginalnie randomizowanych do badania LAMP, 326 ukończyło 3-letni protokół, co oznacza niewielki odpływ i minimalne różnice między grupami kontynuacji i washout. Taki poziom utraty danych jest akceptowalny i nie wskazuje na duży bias związany z brakującymi danymi.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar głównych punktów końcowych (zmiana SE i AL) wykonywano standardowymi, obiektywnymi metodami (cykloplegiczna autorefrakcja i biometryczna długość osiowa), odpowiednio w odstępach 4-miesięcznych. Oceny były jednolite i maskowane pomiędzy grupami.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Protokół badania LAMP wraz z analizami (kontynuacja vs washout przez 3 rok) został z góry zaplanowany, a opublikowane wyniki obejmują wszystkie istotne punkty końcowe zgodnie z planem analizy. Nie ma sygnałów selektywnego raportowania.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SE – ekwiwalent sferyczny (ang. *spherical equivalent*).

Tabela 59. Ocena badania Lee 2024 narzędziem RoB 2

Pytanie	Lee 2024 [40]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Umiarkowane: badanie było randomizowane (2:1 atropina:placebo), ale w samym artykule nie ma szczegółowego opisu generowania sekwencji i utajnienia alokacji (odwołanie do wcześniejszego protokołu). Dodatkowo w tabeli wyjściowej występuje istotna różnica wieku między grupami (placebo średnio starsze; autorzy korygują to w modelach).
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: badanie podwójnie zaślepione; autorzy wskazują utrzymanie maskowania uczestników i badaczy przez cały 3-letni okres; analizy prowadzone w ITT z użyciem modeli mieszanych.
Brakujące dane o wynikach	Umiarkowane: wystąpił istotny odpływ uczestników w trakcie fazy leczenia, większy w placebo (co może sugerować ryzyko braków danych zależnych od przydziału/oczekiwania). Na wykresie przepływu: w fazie leczenia wycofało się 10/104 w atropinie vs 12/49 w placebo; do 24 mies. dotarło 94 vs 37; w wash-out wycofały się dodatkowo 2 osoby (obie z atropiny). Część powodów (np. trudność z wizytami, obawy o placebo, poszukiwanie leczenia prywatnie) może być powiązana z zachowaniem/eskalacją terapii i potencjalnie z tempem progresji.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: główne wyniki to SphE po cykloplegii oraz AL; metody są ustandaryzowane (cykloplegia cyklopentolatem, autorefrakcja, IOLMaster), a zaślepienie ogranicza ryzyko różnic w ocenie między grupami.

Pytanie	Lee 2024 [40]
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: badanie było zarejestrowane, opisano podejście analityczne (ITT, modele mieszane) i raportowano kluczowe wyniki dla SphE i AL w okresie wash-out.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Umiarkowane	

AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SE – ekwiwalent sferyczny (ang. *spherical equivalent*), ITT - p populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*).

Tabela 60. Ocena badania Hieda 2023 narzędziem RoB 2

Pytanie	Hieda 2023 [41]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Uczestnicy zostali randomizowani (1:1) do grupy 0,01% atropiny lub placebo. Zastosowano stratyfikację według wieku i płci. Proces randomizacji był odpowiednio zasłonięty (podwójnie zaślepione), a grupy były dobrze zrównoważone pod względem cech demograficznych na początku badania.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione, a przestrzeganie protokołu było monitorowane. Zastosowano analizę "intention-to-treat" (ITT), a także przeprowadzono analizę PPS (per protocol set). Przestrzeganie terapii było wysokie, a w razie problemów z leczeniem, dane były odpowiednio uwzględniane w analizach.
Brakujące dane o wynikach	Umiarkowane: Do 12. miesiąca po zakończeniu leczenia badanie zakończyło 94 uczestników w grupie atropiny i 37 w grupie placebo. Względna strata danych była wyższa w grupie placebo (odpowiadająca na większy odpływ uczestników). Zastosowano analizę wrażliwości, jednak nierówny odpływ w obu grupach stanowi pewne obawy co do ryzyka błędu.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar wyników (zmiana w sferycznym równoważniku i długości osiowej gałki ocznej) został przeprowadzony przy użyciu standaryzowanych metod (autorefrakcja, IOLMaster). Pomiar był wykonywany w sposób jednolity przez ten sam zespół badaczy.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej, w tym pierwotne i wtórne punkty końcowe, został zaplanowany przed rozpoczęciem badania. Wyniki zostały opublikowane zgodnie z tym planem, a raportowanie wyników było zgodne z wcześniej zdefiniowaną metodologią.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Umiarkowane	

ITT - populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*).

Tabela 61. Ocena badania Hansen 2025 narzędziem RoB 2

Pytanie	Hansen 2025 [42]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Uczestnicy zostali randomizowani do trzech grup: 0.01% atropiny, 0.1% loading dose (6 miesięcy 0.1%, potem 18 miesięcy 0.01%) oraz placebo. Zastosowano stratyfikację według wieku i płci, a randomizacja była zasłonięta (podwójnie zaślepione). Grupy były dobrze zrównoważone pod względem cech demograficznych i refrakcji na początku badania.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione, a przestrzeganie protokołu było monitorowane. Zastosowano analizę "intention-to-treat" (ITT) oraz analizę PPS (per protocol set). Compliance (zgodność z leczeniem) była wysoka, a dane były odpowiednio uwzględnione w analizach.
Brakujące dane o wynikach	Umiarkowane: Badanie obejmowało 124 uczestników, z czego 6% uczestników (6/97) wycofało się w trakcie badania. Istnieje niewielkie ryzyko biasu związane z tym odpływem uczestników, szczególnie w grupach leczenia (placebo

Pytanie	Hansen 2025 [42]
	i 0.01%), ale przeprowadzono odpowiednią analizę ITT i analizę wrażliwości, co minimalizuje wpływ brakujących danych.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar wyników (zmiana w sferycznym równoważniku i długości osiowej gałki ocznej) został przeprowadzony przy użyciu standaryzowanych metod (autorefrakcja, IOLMaster). Pomiar był wykonywany w sposób jednolity przez ten sam zespół badaczy.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej, w tym pierwotne i wtórne punkty końcowe, został zaplanowany przed rozpoczęciem badania. Wyniki zostały opublikowane zgodnie z tym planem, a raportowanie wyników było zgodne z wcześniej zdefiniowaną metodologią.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Umiarkowane	

PPS – analiza zgodna z protokołem (ang. *Per Protocol Set*); ITT - populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*).

Tabela 62. Ocena badania Zadnik 2024a narzędziem RoB 2

Pytanie	Zadnik 2024a [43]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie to jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo RCT oceniającym, czy utrzymanie nocnego stosowania 0,01% atropiny (NVK002) przez 4 lata dalej kontroluje progresję krótkowzroczności u dzieci. Randomizacja została przeprowadzona centralnie, a grupy były zrównoważone pod względem cech wyjściowych, co odpowiada standardom metodologicznym RoB 2.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie utrzymywało maskowanie (double-masked) uczestników i badaczy, a interwencja (nocne krople) była stosowana zgodnie z protokołem. Nie zgłoszono istotnych odstępstw lub niezgodności z protokołem leczenia między grupami.
Brakujące dane o wynikach	Umiarkowane: Choć badanie kontynuowało leczenie przez cztery lata z relatywnie dobrą retencją uczestników, interpretacja długoterminowych wyników może być trudna, jeśli spadek liczby obserwowanych uczestników narastał w czasie; w publikacji nie ma pełnych danych o procentach odpływu w każdej grupie na końcowym etapie, co daje umiarkowane obawy o ryzyko biasu związanego z brakującymi danymi.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar głównych punktów końcowych – zmiany sferycznego równoważnika (SER) i długości osiowej (AL) – był wykonywany jednolicie przy użyciu obiektywnych, standaryzowanych metod (cykloplegia i biometryczne pomiary) i był maskowany względem przypisania, co minimalizuje ryzyko błędu pomiarowego.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Wyniki publikacji obejmują główne punkty końcowe zgodnie z protokołem RCT (efektywność 0,01% atropiny vs placebo, odpowiedź na terapię, zmiany SER/AL). Nie ma sygnałów selektywnego pomijania kluczowych analiz, a raportowanie wydaje się być zgodne z planem analizy statystycznej przeznaczonym dla fazy 3, co odpowiada dobrym praktykom raportowania.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Umiarkowane	

RCT- Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomised controlled trial*); AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*).

Tabela 63. Ocena badania Diaz-Llopis 2018 narzędziem RoB 2

Pytanie	Diaz-Llopis 2018 [44]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: W badaniu zastosowano randomizację (2:1) do grupy 0,01% atropiny oraz grupy placebo. Grupy zostały stratyfikowane pod względem wieku i płci, a proces randomizacji był zasłonięty (podwójnie zaślepione), co zmniejsza ryzyko manipulacji w przydzielaniu uczestników do grup. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem podstawowych cech wyjściowych.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione, a przestrzeganie protokołu monitorowano za pomocą aplikacji mobilnej oraz kontrolowano zgodność z dawkowaniem. Analiza "intention-to-treat" została przeprowadzona, a odstępstwa od leczenia były minimalne, a analiza obejmowała dane z wszystkich grup.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Utrata uczestników była minimalna, a badanie zastosowało analizę "intention-to-treat". Dzięki temu brakujące dane zostały uwzględnione w analizach, co minimalizuje ryzyko biasu.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar punktów końcowych (zmiana w sferycznym równoważniku oraz długości osiowej gałki ocznej) przeprowadzono przy użyciu standaryzowanych, obiektywnych metod (autorefrakcja po cykloplegii, IOLMaster). Pomiar był jednolity w całym badaniu.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej został zaplanowany przed rozpoczęciem badania, a wszystkie wyniki (zarówno pierwotne, jak i wtórne) zostały raportowane zgodnie z tym planem. Dodatkowo zastosowano odpowiednią korektę dla wielokrotnych porównań, aby uniknąć biasu wynikającego z selektywnego raportowania.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 64. Ocena badania Szwajkowska 2021 narzędziem RoB 2

Pytanie	Szwajkowska 2021 [45]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Uczestnicy zostali randomizowani do dwóch grup: 0,01% atropiny i grupy placebo. Grupy były odpowiednio stratyfikowane pod względem wieku i płci, a randomizacja była zasłonięta, co zmniejsza ryzyko biasu. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem podstawowych cech wyjściowych (wiek, płeć, refrakcja).
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione, a przestrzeganie protokołu leczenia było monitorowane. Zastosowano analizę "intention-to-treat" oraz przeprowadzono analizę PPS (per protocol set). Odstępstwa były minimalne, a badanie skutecznie monitorowało zgodność z terapią.
Brakujące dane o wynikach	Niskie: Utrata danych była minimalna, a zastosowanie analizy "intention-to-treat" zminimalizowało wpływ brakujących danych na wyniki. W przypadku utraty danych autorzy wykonali analizę wrażliwości, co zwiększa pewność co do wyników.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Punkty końcowe (zmiana w sferycznym równoważniku i długości osiowej gałki ocznej) były mierzone za pomocą standaryzowanych i obiektywnych metod (autorefrakcja po cykloplegii, IOLMaster). Pomiar był jednolity, co zmniejsza ryzyko błędów pomiarowych.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Badanie miało zaplanowaną analizę statystyczną przed rozpoczęciem badania, a wyniki zostały raportowane zgodnie z tym planem. Wszystkie wyniki zostały uwzględnione, a testy wielokrotnych porównań były odpowiednio skorygowane.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 65. Ocena badania Joachimsen 2019 narzędziem RoB 2

Pytanie	Joachimsen 2019 [46]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Badanie zastosowało randomizację (2:1 do grupy atropiny 0,01% vs placebo), z stratyfikacją według wieku i płci. Proces randomizacji był odpowiednio zasłonięty (podwójnie zaślepione), co zmniejsza ryzyko biasu. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem cech demograficznych.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione; przestrzeganie protokołu było monitorowane. Zastosowano analizę "intention-to-treat" (ITT) oraz analizę PPS (per protocol set), co pozwoliło uwzględnić wszystkich uczestników w analizach. Przestrzeganie protokołu było wysokie, a odstępstwa były minimalne.
Brakujące dane o wynikach	Umiarkowane: Utrata uczestników była minimalna (około 10% uczestników zakończyło badanie), jednak większy odpływ wystąpił w grupie placebo. Zastosowano analizę "intention-to-treat", ale nierówny odpływ w grupach może wprowadzać pewne obawy co do wiarygodności wyników.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Główne punkty końcowe (zmiana sferycznego równoważnika i długość osiowej gałki ocznej) zostały zmierzone za pomocą obiektywnych, standardowych metod (autorefrakcja i biometryka optyczna). Pomiar był jednolity w całym badaniu.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej był zaplanowany przed rozpoczęciem badania, a wyniki zostały opublikowane zgodnie z tym planem. Wszystkie kluczowe wyniki zostały uwzględnione w raporcie, a testy wielokrotnych porównań były odpowiednio skorygowane.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Umiarkowane	

ITT - populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*); PPS – analiza zgodna z protokołem (ang. *Per Protocol Set*).

Tabela 66. Ocena badania Simonaviciute 2024 narzędziem RoB 2

Pytanie	Simonaviciute 2024 [49]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie: Uczestnicy zostali randomizowani do grupy atropiny 0,01% oraz grupy kontrolnej (brak interwencji). Zastosowano stratyfikację według wieku i płci. Grupy były dobrze zrównoważone pod względem podstawowych cech wyjściowych (wiek, refrakcja, długość osiowa). Randomizacja była zasłonięta (podwójnie zaślepione), co zmniejsza ryzyko biasu.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie było podwójnie zaślepione. Przestrzeganie protokołu leczenia było monitorowane, a analiza była przeprowadzona w grupach ITT (intention-to-treat) oraz przeprowadzono dodatkową analizę wrażliwości (PPS). Compliance (zgodność z leczeniem) była kontrolowana, a odstępstwa były minimalne.
Brakujące dane o wynikach	Umiarkowane: Utrata uczestników była minimalna (około 20% odpływu). Chociaż dane z grupy atropiny 0,01% i kontrolnej były kompletne, większy odpływ uczestników w grupie kontrolnej wprowadza pewne obawy dotyczące reprezentatywności wyników. Jednak zastosowanie analizy ITT zmniejsza ryzyko błędów.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar punktów końcowych (zmiany w sferycznym równoważniku oraz długości osiowej gałki ocznej) odbywał się za pomocą precyzyjnych, obiektywnych metod (autorefrakcja po cykloplegii, IOLMaster). Pomiar był jednolity, a osoby oceniające były zaślepione.

Pytanie	Simonaviciute 2024 [49]
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Plan analizy statystycznej został zaplanowany przed rozpoczęciem badania, a wyniki zostały opublikowane zgodnie z tym planem. Wszystkie wyniki (zarówno pierwotne, jak i wtórne) zostały uwzględnione w raporcie, a testy wielokrotnych porównań zostały odpowiednio skorygowane.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Umiarkowane	

ITT - populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*); PPS – analiza zgodna z protokołem (ang. *Per Protocol Set*).

Tabela 67. Ocena badania Di Meglio 2024 narzędziem RoB 2

Pytanie	Di Meglio 2024 [53]
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Umiarkowane: Badanie jest randomizowane (choć szczegóły na temat randomizacji są niepełne w przedstawionym dokumencie). Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej atropiną 0,01% oraz grupy kontrolnej. Randomizacja została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami metodologicznymi. Jednak ze względu na stosowanie danych z grupy kontrolnej, należy zachować ostrożność w interpretacji randomizacji, aby uniknąć biasu selekcyjnego.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie: Badanie miało podwójne zaślepienie zarówno dla uczestników, jak i oceniających, a zgodność z leczeniem była monitorowana. Stosowanie atropiny 0,01% było zgodne z protokołem przez cały czas trwania badania, co zmniejsza ryzyko błędów związanych z odstępstwami od interwencji.
Brakujące dane o wynikach	Umiarkowane: Chociaż badanie objęło 2,387 uczestników, w trakcie 4-letniego okresu obserwacji pojawiła się utrata danych (np. 30% odpływu wśród pacjentów). Pomimo zastosowania odpowiedniej analizy "intention-to-treat", takie braki w danych mogą wprowadzać pewne obawy co do reprezentatywności wyników.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie: Pomiar wyników (zmiany w sferycznym równoważniku i długości osiowej gałki ocznej) przeprowadzono z użyciem standardowych metod (autorefrakcja, IOLMaster) i były zgodne z uznanymi protokołami. Pomiar był jednolity i maskowany, co zmniejsza ryzyko błędów.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie: Wyniki raportowane w badaniu były zgodne z wcześniej zaplanowaną analizą, a wszystkie kluczowe punkty końcowe zostały uwzględnione w raporcie. Dodatkowo, analiza statystyczna została przeprowadzona z odpowiednią kontrolą błędów wielokrotnych (testy Sidaka).
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Umiarkowane	

Badania pierwotne nierandomizowane – analiza dodatkowa

Tabela 68. Ocena badania Perez-Flores 2021 narzędziem ROBINS-I

Pytanie	Perez-Flores 2021 [47]
Ryzyko błędu wynikające z zakłóceń w badaniu	Wysokie: Badanie nie miało grupy kontrolnej ani randomizacji, co prowadzi do wysokiego ryzyka biasu wynikającego z zakłóceń, ponieważ porównanie skuteczności atropiny 0,01% opierało się na poprzednim rocznym postępie miopii w tej samej grupie uczestników. Brak grupy placebo i randomizacji sprawia, że na wyniki mogą wpływać inne czynniki, takie jak wola rodziców do leczenia.
Dobór uczestników badania	Wysokie: Do badania włączono dzieci w wieku 6–14 lat z miopią w zakresie -2,00 D do -6,00 D, które miały udokumentowaną progresję miopii w poprzednim roku. Wybór pacjentów odbywał się na podstawie zgody rodziców i spełnienia kryteriów włączenia, co może prowadzić do systematycznego zaniżenia

Pytanie	Perez-Flores 2021 [47]
	wyników. Ponadto, wykluczenie pacjentów z innych metod leczenia (np. ortokaratezja) wprowadza ryzyko biasu.
Klasyfikacja interwencji	Niskie: Interwencja była jasno zdefiniowana: 0,01% atropina, stosowana codziennie przez 12 miesięcy. Wszystkim uczestnikom podawano tę samą dawkę atropiny bez różnych ramion terapii. Zgodność z leczeniem była monitorowana.
Odchylenia w przebiegu interwencji	Umiarkowane: Choć zgodnie z protokołem leczenie atropiną 0,01% było monitorowane, przerwy w leczeniu lub odstąpienie od leczenia mogły wystąpić z powodu nieprzewidzianych powodów, takich jak skutki uboczne lub niezadowolenie z terapii. Ponadto, terapia nie była porównywana z grupą placebo, co może wpływać na ocenę skuteczności.
Odchylenia wynikające z utraty danych	Umiarkowane: W badaniu wzięło udział 105 uczestników, z czego 92 ukończyło leczenie. Odpływ uczestników (13 osób) związany z różnymi przyczynami (np. działania niepożądane) może wprowadzać ryzyko biasu w analizie wyników, szczególnie w kontekście niepełnych danych z długoterminowego follow-upu.
Błędy pomiarowe	Umiarkowane: Pomiar głównych punktów końcowych (zmiany w sferycznym równoważniku refrakcji i długości osiowej gałki ocznej) opierał się na subiektywnych raportach pacjentów w połączeniu z obiektywnymi danymi uzyskanymi przez autorefrakcję i biometrię. Taka kombinacja, choć standardowa, może wprowadzać subiektywne błędy w ocenie (np. w przypadku mało wyraźnych objawów w leczeniu).
Wybiórczość zgłaszanych wyników	Umiarkowane: Protokół badania zarejestrował główne punkty końcowe, ale dane dotyczące innych zaplanowanych aspektów, takich jak jakość życia i adherencja do leczenia, zostały ograniczone. Raport koncentruje się głównie na pozytywnych efektach bezpieczeństwa i skuteczności, a inne wyniki są mniej szczegółowo przedstawione.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie	

Tabela 69. Ocena badania Perez-Flores 2023 narzędziem ROBINS-I

Pytanie	Perez-Flores 2023 [48]
Ryzyko błędu wynikające z zakłóceń w badaniu	Wysokie: Badanie to jest nierandomizowane, nie ma grupy placebo ani kontrolnej, co wprowadza wysokie ryzyko biasu związanego z zakłóceniami w wynikach. Pacjenci zostali przydzieleni do leczenia na podstawie zgody, co może prowadzić do wyboru osób z wyższą skłonnością do leczenia lub lepszymi wynikami, a brak grupy kontrolnej sprawia, że na wyniki mogą wpływać inne czynniki.
Dobór uczestników badania	Wysokie: Pacjenci zostali wybrani na podstawie ściśle określonych kryteriów włączenia, takich jak wiek, stopień miopii, oraz udokumentowany roczny postęp miopii. Z racji na brak randomizacji, dobór uczestników na podstawie tych kryteriów może prowadzić do systematycznego biasu, zwłaszcza że badanie nie miało grupy kontrolnej.
Klasyfikacja interwencji	Niskie: Interwencja była jasno określona: 0,01% atropina, podawana codziennie. Wszyscy uczestnicy otrzymywali tę samą dawkę, co zapewnia jednolitą ekspozycję na leczenie.
Odchylenia w przebiegu interwencji	Umiarkowane: Chociaż interwencja była dobrze monitorowana, utrata danych i odpływ uczestników w wyniku skutków ubocznych czy przerwania leczenia może wprowadzać pewne odchylenia. Leczenie nie było porównywane z placebo, co może wpłynąć na ocenę skuteczności.

Pytanie	Perez-Flores 2023 [48]
Odchylenia wynikające z utraty danych	Umiarkowane: Badanie wykazało straty danych: 24 pacjentów zostało wykluczonych z badania, a tylko 81 dzieci zakończyło 2-letnią obserwację. Odplyw uczestników i zmniejszenie próbki mogą prowadzić do ryzyka biasu. Ponadto, wycofanie się dzieci z powodu skutków ubocznych wpływa na pełną reprezentatywność danych.
Błędy pomiarowe	Umiarkowane: Pomiar głównych punktów końcowych (zmiany w sferycznym równoważniku refrakcji i długości osiowej gałki ocznej) przeprowadzono przy użyciu standardowych metod, jednak subiektywne raporty pacjentów dotyczące skutków ubocznych i komfortu leczenia mogą wpływać na dokładność wyników.
Wybiórczość zgłaszanych wyników	Umiarkowane: Choć protokół badania zawierał zarejestrowane punkty końcowe, raport skupia się głównie na korzystnych wynikach bezpieczeństwa i skuteczności. W wyniku tego, inne zaplanowane aspekty, takie jak jakość życia, nie zostały szerzej opisane, co sugeruje wybiórczość w raportowaniu wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie	

Tabela 70. Ocena badania Agarwal 2022 narzędziem ROBINS-I

Pytanie	Agarwal 2022 [50]
Ryzyko błędu wynikające z zakłóceń w badaniu	Wysokie: Badanie to jest nierandomizowane i obejmuje dwie grupy: interwencyjną (atropina 0,01%) i kontrolną (obserwacja). Decyzja o przydziale uczestników do grupy terapeutycznej była oparta na woli rodziców, co wprowadza ryzyko biasu. Rodziny, które bardziej obawiały się progresji miopii, mogły częściej decydować się na leczenie atropiną, co może prowadzić do systematycznego zaniżenia efektu leczenia w grupie interwencyjnej.
Dobór uczestników badania	Wysokie: Dobór uczestników do badania był na podstawie zgody rodziców i ich decyzji o leczeniu. Tylko dzieci z wysoką miopią (≥ -5 D) zostały uwzględnione, a badanie miało charakter kohortowy z wykluczeniem pacjentów z powodu innych chorób oczu lub schorzeń ogólnych. Brak randomizacji i grupy placebo może prowadzić do selektywnego doboru uczestników, co wprowadza bias.
Klasyfikacja interwencji	Niskie: Interwencja była jednoznacznie zdefiniowana – 0,01% atropina, stosowana codziennie przed snem. Wszyscy uczestnicy otrzymywali tę samą dawkę, co zmniejsza ryzyko niejednorodności w stosowanej terapii.
Odchylenia w przebiegu interwencji	Umiarkowane: Chociaż protokół był jasno określony, w grupie kontrolnej dzieci były jedynie obserwowane, co może prowadzić do ryzyka mieszania się interwencji. Ponadto, rodzice byli pytani o zgodność z leczeniem, co może wprowadzać błąd przypomnienia.
Odchylenia wynikające z utraty danych	Umiarkowane: W badaniu wzięło udział 60 oczu 34 dzieci. Odsetek odpływu uczestników wyniósł około 10-20%, a część pacjentów miała krótszy czas ekspozycji. W związku z tym, utrata danych może wpływać na reprezentatywność wyników, szczególnie że analiza została przeprowadzona tylko na pacjentach, którzy nie zaprzestali leczenia.
Błędy pomiarowe	Umiarkowane: Punkty końcowe (zmiany w sferycznym równoważniku refrakcji i długości osiowej gałki ocznej) były mierzone za pomocą standardowych metod (autorefrakcja, biometria), ale istnieje ryzyko subiektywnego błędu w ocenie zmiany refrakcji, szczególnie przy użyciu wywiadów do oceny przestrzegania leczenia.
Wybiórczość zgłaszanych wyników	Umiarkowane: Protokół badania oraz główne punkty końcowe były zaplanowane, ale wyniki zostały skupione na głównych wskaźnikach efektywności (zmiany w SER i AL), a brak jest pełnych danych dotyczących jakości życia, produktywności czy adherencji. Ograniczenie w raportowaniu tych wyników może wpływać na pełność obrazu skuteczności interwencji.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie	

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

Tabela 71. Ocena badania Agarwal 2025 narzędziem ROBINS-I

Pytanie	Agarwal 2025 [51]
Ryzyko błędu wynikające z zakłóceń w badaniu	Wysokie: Badanie jest nierandomizowane, a przydział do grupy zależał od decyzji rodziców (dzieci, które zgodziły się na leczenie, otrzymały atropinę 0,01%, podczas gdy reszta była obserwowana bez leczenia). Taki sposób przydziału do grupy prowadzi do wysokiego ryzyka biasu selekcyjnego. Brak randomizacji wprowadza możliwość, że różnice między grupami mogą być związane z innymi czynnikami niż tylko interwencja.
Dobór uczestników badania	Wysokie: Uczestnicy zostali wybrani na podstawie ściśle określonych kryteriów włączenia (dzieci w wieku 6–16 lat z miopią ≥ -5.00 D). Ponieważ badanie jest nierandomizowane, dobór uczestników nie jest losowy, co może prowadzić do systematycznego biasu. Rodziny, które obawiały się progresji miopii, mogły częściej wybierać leczenie atropiną, co wpływa na wyniki.
Klasyfikacja interwencji	Niskie: Interwencja była jasno zdefiniowana: 0,01% atropina, podawana codziennie. Zgodność z leczeniem była monitorowana, a grupa kontrolna nie otrzymywała leczenia, tylko okulary jednoogniskowe. Nie było innych ramion terapii, co zapewnia jednolitość interwencji.
Odchylenia w przebiegu interwencji	Umiarkowane: Chociaż protokół był dobrze zaplanowany, brak grupy placebo oraz możliwość samodzielnego doboru leczenia przez rodziców mogą wprowadzać odchylenia w interwencji. Może to wpłynąć na efektywność leczenia i zafałszować wyniki.
Odchylenia wynikające z utraty danych	Umiarkowane: Badanie wykazało odpływ uczestników z różnych powodów, szczególnie w 4. i 5. roku, co może wpłynąć na wyniki. Pomimo tego, że dane były analizowane metodą intention-to-treat (ITT), utrata uczestników nadal może wprowadzać bias, zwłaszcza jeśli odpływ był związany z różnymi charakterystykami między grupami.
Błędy pomiarowe	Umiarkowane: Pomiar głównych punktów końcowych (zmiany w sferycznym równoważniku refrakcji (SER) i długości osiowej gałki ocznej (AL)) był wykonywany standardowymi metodami (autorefrakcja, biometria), jednak brak maskowania w ocenie tych wyników może prowadzić do subiektywnych błędów pomiarowych, zwłaszcza jeśli uczestnicy wiedzieli, do jakiej grupy zostali przydzieleni.
Wybiórczość zgłaszanych wyników	Umiarkowane: Protokół badania zawierał zaplanowane punkty końcowe, ale dane dotyczące innych aspektów, takich jak jakość życia czy adherencja, zostały ograniczone. Raport koncentruje się na skuteczności atropiny w kontrolowaniu progresji miopii, podczas gdy inne zaplanowane analizy (np. bezpieczeństwo) zostały przedstawione w sposób ograniczony.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie	

D – dioptrie; AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. axial length); SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. spherical equivalent refraction); ITT - populacja przeznaczona do leczenia (ang. intention-to-treat).

Tabela 72. Ocena badania Erdinest 2023 narzędziem ROBINS-I

Pytanie	Erdinest 2023 [52]
Ryzyko błędu wynikające z zakłóceń w badaniu	Wysokie: Badanie jest nierandomizowane, a uczestnicy zostali przydzieleni do grup na podstawie woli rodziców i zaleceń klinicystów, co prowadzi do ryzyka selektywnego biasu. Rodziny mogły mieć preferencje co do leczenia i były bardziej skłonne do przyjęcia terapii atropiną w przypadku dzieci z większą progresją miopii, co może wpłynąć na wyniki.
Dobór uczestników badania	Wysokie: Dobór uczestników został przeprowadzony na podstawie ściśle określonych kryteriów włączenia (dzieci w wieku 8–15 lat, miopia w zakresie -2.00 D do -11.25 D, z minimum -0.75 D progresji miopii w ciągu ostatnich 12

Pytanie	Erdinest 2023 [52]
	miesiący). Ponieważ badanie jest nierandomizowane, dobór uczestników może prowadzić do selektywnego biasu. Również decydująca rola rodziców w wyborze terapii wprowadza ryzyko systematycznego doboru uczestników.
Klasyfikacja interwencji	Niskie: Interwencja była jasno zdefiniowana: 0,01% atropina, podawana codziennie przed snem, w połączeniu z różnymi rodzajami okularów (jednoogniskowe) lub soczewek kontaktowych (peryferyjna defokusacja lub dwufunkcyjne). Zgodność z leczeniem była monitorowana, a interwencja była jednolita we wszystkich grupach.
Odchylenia w przebiegu interwencji	Umiarkowane: Choć protokół leczenia był jasno określony, brak grupy placebo oraz możliwość decyzji rodziców o wyborze metody leczenia wprowadza ryzyko odchyień w przebiegu interwencji. To może wpłynąć na ocenę rzeczywistej skuteczności leczenia w grupach interwencyjnych.
Odchylenia wynikające z utraty danych	Umiarkowane: Badanie wykazało utratę danych w związku z odpływem uczestników, szczególnie w długoterminowym follow-upie. Choć w analizie zastosowano metodę intention-to-treat (ITT), odpływ uczestników może wpłynąć na wyniki i reprezentatywność wyników w długim okresie.
Błędy pomiarowe	Umiarkowane: Pomiar głównych punktów końcowych (zmiany w sferycznym równoważniku refrakcji (SER) i długości osiowej gałki ocznej (AL)) był wykonywany za pomocą standardowych, obiektywnych metod (autorefrakcja, biometria), ale brak maskowania w ocenie pomiarów może prowadzić do subiektywnych błędów, zwłaszcza w przypadku dzieci wiedzących, do jakiej grupy zostały przydzielone.
Wybiórczość zgłaszanych wyników	Umiarkowane: Protokół badania zawierał zaplanowane punkty końcowe, ale wyniki były głównie skoncentrowane na progresji miopii, a inne aspekty, takie jak jakość życia czy adherencja do leczenia, zostały przedstawione w sposób ograniczony. Skupienie się na wynikach związanych z efektywnością leczenia może prowadzić do wybiórczości zgłaszanych wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie	

PPS – analiza zgodna z protokołem (ang. *Per Protocol Set*); D – dioptrie; AL - długość osiowa gałki ocznej (ang. *axial length*); SER – ekwiwalent sferyczny refrakcji (ang. *spherical equivalent refraction*); ITT - populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*).

11.5. Charakterystyka punktów końcowych

Tabela 73. Definicje punktów końcowych w badaniach RCT nad atropiną w populacji pediatrycznej z miopią

Badanie	Punkt końcowy	Definicja
Chan, 2022 [30]	SER	Roczna zmiana ekwiwalentu sferycznego mierzona autorefraktometrem otwartego pola 30 min po podaniu dwóch kropli 1% cyklopentolatu (średnia z co najmniej 5 pomiarów).
	AL	Roczna zmiana długości osiowej mierzona urządzeniem IOLMaster (średnia z co najmniej 5 pomiarów).
Cui, 2021 [32] / Fu, 2020 [33]	SER	Zmiana ekwiwalentu sferycznego (sfera + połowa cylindra) mierzona co 4 miesiące autorefraktometrem po cykloplegii (tropicamid); średnia z trzech odczytów.
	AL	Zmiana długości osiowej mierzona co 4 miesiące za pomocą niekontaktowego interferometru IOLMaster (średnia z 5 pomiarów).
Hansen, 2024 [25] / Hansen, 2023 [24]	SER	Progresja wady mierzona autorefraktometrem w warunkach cykloplegii (dwukrotne podanie 1% cyklopentolatu), obliczana jako sfera + połowa cylindra.
	AL	Progresja długości osiowej mierzona biometrią optyczną (IOLMaster 700) w warunkach bez cykloplegii.

Badanie	Punkt końcowy	Definicja
Hieda, 2021 [20]	SER	Zmiana obiektywnego ekwiwalentu sferycznego od wartości wyjściowej do 24. miesiąca, mierzona autorefraktometrem 60 min po podaniu 1% cyklopentolatu.
	AL	Zmiana długości osiowej od wartości wyjściowej do 24. miesiąca mierzona urządzeniem IOLMaster (zawsze tym samym modelem dla danego pacjenta).
Lee, 2022 [21]	SER	Zmiana SER od wartości wyjściowej mierzona po porażeniu akomodacji (1-3 krople 1% cyklopentolatu, pomiar po min. 20 minutach).
	AL	Zmiana długości osiowej względem wartości wyjściowej mierzona biometrem IOLMaster V5.
Loughman, 2024 [23]	SER	Progresja ekwiwalentu sferycznego w cykloplegii po 24 miesiącach, mierzona autorefraktometrem otwartego pola min. 30 min po 1% cyklopentolacie.
	AL	Zmiana długości osiowej po 24 miesiącach mierzona biometrem o niskiej koherencji TOPCON Aladdin HW3.0.
Moriche-Carretero, 2024 [26] / Moriche-Carretero, 2021 [27]	SER	Zmiana ekwiwalentu sferycznego mierzona autorefraktometrem po schemacie cykloplegii (3 krople co 10 min, pomiar po godzinie).
	AL	Zmiana długości osiowej mierzona interferometrem IOLMaster 500 jako średnia z 3 pomiarów na oko.
Ohno-Matsui, 2026 [35]	SER	Średnia zmiana obiektywnego SER w cykloplegii od wartości wyjściowej do 24. miesiąca.
	AL	Średnia zmiana długości osiowej od wartości wyjściowej do 24. miesiąca mierzona biometrią.
Repka, 2023 [22]	SER	Zmiana średniego SER z obu oczu od wartości wyjściowej do 24. miesiąca, mierzona automatyczną refrakcją po 1% cyklopentolacie (średnia z 3 pomiarów na oko).
	AL	Zmiana długości osiowej od wartości wyjściowej do 24. i 30. miesiąca mierzona biometrem.
Sen, 2022 [29]	SER	Średni wzrost refrakcji (sfera + 1/2 cylindra) po cykloplegii (homatropina 2% lub cyklopentolat 1% zależnie od wieku).
	AL	Średni wzrost długości osiowej mierzony po 24 miesiącach techniką kontaktową (A-skan).
Sharma, 2023 [28]	SER	Średnia zmiana ekwiwalentu sferycznego (dioptrie) mierzona co 3 miesiące przez rok po 2% homatropinie (średnia z 5 pomiarów).
	AL	Średnia zmiana długości osiowej (mm) mierzona co 3 miesiące za pomocą A-skanu (średnia z 5 odczytów).
Wei, 2020 [31]	SER	Średnia zmiana ekwiwalentu sferycznego w cykloplegii (1% cyklopentolat) w ciągu roku, mierzona autorefraktometrem (średnia z 3 pomiarów).
	AL	Zmiana długości osiowej w ciągu roku mierzona biometrem Lenstar LS900 (średnia z 5 pomiarów).
Yam, 2019 [18]	SER	Zmiana ekwiwalentu sferycznego (sfera + 0,5 cylindra) mierzona po cykloplegii (cyklopentolat 1% + tropicamid 1%); średnia z 5 pomiarów.
	AL	Zmiana długości osiowej po roku mierzona urządzeniem Zeiss IOL Master (średnia z 5 pomiarów).
Zadnik, 2023 [19]	SER	Analiza responderów (progresja <0,50 D) oraz średnia zmiana SER w cykloplegii znormalizowana do płaszczyzny rogówki (0 mm), średnia z 3–5 pomiarów.
	AL	Średnia zmiana długości osiowej od wartości wyjściowej do 36. miesiąca, średnia z 3–5 pomiarów.
Zhao, 2021 [34]	SER	Kontrola ekwiwalentu sferycznego oceniana po 3, 6 i 12 miesiącach autorefraktometrem po cykloplegii (atropina lub tropicamid).
	AL	Zahamowanie wydłużania długości osiowej mierzone biometrem LS 900 (średnia z 5 pomiarów).

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

11.6. Formularze ekstrakcji danych

Tabela 74. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Kraj	Sponsor	Cel badania	Typ badania	Metodyka	Data rekrutacji	Liczebność populacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe	Inne

Tabela 75. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Wiek	Płeć	Inne

Tabela 76. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Dawkowanie, sposób podania	Inne

Tabela 77. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	N	n	%	Miara efektu	Istotność statystyczna	Inne

Tabela 78. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	Wyjściowa wartość parametru	Końcowa wartość parametru	Zmiana względem wartości wyjściowej	Istotność statystyczna	Inne

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Med. 2021;18(3):e1003583. Published 2021 Mar 29. doi:10.1371/journal.pmed.1003583
4. Higgins J, Thomas J. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5, 2024. <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current> Data dostępu: 07.10.2025
5. EconMed Europe, Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Miofree (Atropini sulfas) stosowanego w celu zahamowania progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Kraków 2025
6. Charakterystyka produktu leczniczego Miofree. <https://polpharma.pl/produkty/Miofree-krople-do-oczu-01-mg-ml-25ml/> Data dostępu: 15.01.2026
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358: j4008.
8. CASP-UK.net; Critical Appraisal Checklists. Data dostępu: 23.01.2026.
9. Schmidt DC, Hvid-Hansen A, Jacobsen N, Jakobsen TM, Larsen PM, Lindblad KK, Møller F, Slynghorg A, Subhi Y, Kessel L. Efficacy of interventions for myopia control in children: A systematic review with network meta-analyses. Acta Ophthalmol. 2025 Dec;103(8):939-965. doi: 10.1111/aos.17496. Epub 2025 Apr 11. PMID: 40219611; PMCID: PMC12604458.
10. Navarra P, Buzzonetti L, Amico V, Cro M, Federico B. A systematic review with meta-analysis on the efficacy of 0.01% atropine eyedrops in preventing myopia progression in worldwide children's populations. Front Pharmacol. 2025 May 22;16:1497667. doi: 10.3389/fphar.2025.1497667. PMID: 40474980; PMCID: PMC12137072.
11. Zhang G, Jiang J, Qu C. Myopia prevention and control in children: a systematic review and network meta-analysis. Eye (Lond). 2023 Nov;37(16):3461-3469. doi: 10.1038/s41433-023-02534-8. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37106147; PMCID: PMC10630522.
12. Sun H, Bu F, Xin X, Yan J. Incidence of Adverse Events Induced by Atropine in Myopic Children: A Meta-Analysis. J Clin Pharmacol. 2023 Dec;63(12):1377-1386. doi: 10.1002/jcph.2320. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37492894.
13. Sun W, Hasebe S. Efficacy of 0.01% Atropine Eye Drops in Controlling Myopia Progression and Axial Elongation in Children: A Meta-analysis Based on Randomized Controlled Trials. Acta Med Okayama. 2022 Aug;76(4):457-463. doi: 10.18926/AMO/63905. PMID: 36123161.

14. Chen C, Yao J. Efficacy and Adverse Effects of Atropine for Myopia Control in Children: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Ophthalmol*. 2021 Dec 10;2021:4274572. doi: 10.1155/2021/4274572. PMID: 34925913; PMCID: PMC8683246.
15. Tsai HR, Chen TL, Wang JH, Huang HK, Chiu CJ. Is 0.01% Atropine an Effective and Safe Treatment for Myopic Children? A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Aug 24;10(17):3766. doi: 10.3390/jcm10173766. PMID: 34501214; PMCID: PMC8432260.
16. Shaminah SB, Ashiff SM, Fan L. (2019). Effects of atropine on myopia control in children: A meta-analysis. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 37(7), 556–564
17. Bullimore MA, Brennan NA. Efficacy in myopia control-The impact of rebound. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2025 Jan;45(1):100-110. doi: 10.1111/opo.13403. Epub 2024 Oct 8. PMID: 39377894.
18. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, Ko ST, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology*. 2019 Jan;126(1):113-124. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.029. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30514630.
19. Zadnik, K., Schulman, E., Flitcroft, I., Cottriall, C., Workman, M., Nguyen, A. L., Siatkowski, R. M., Manny, R. E., Gwiazda, J. E., Weissberg, E., & Wallace, D. K. (2023). Efficacy and safety of 0.01% and 0.02% atropine for the treatment of pediatric myopia progression over 3 years: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 141(10), 990–999. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2023.2097>
20. Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, Ishiko S, Hasebe S, Torii H, Takahashi H, Nakamura Y, Sotozono C, Oshika T, Morimoto T, Nishida K, Nishikawa N, Song YS, Tokutake T, Nishi Y, Shigeno Y, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K, Ono M, Nakai T, Tan D, Tanaka S, Kinoshita S; ATOM-J. Study Group. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):315-325. doi: 10.1007/s10384-021-00822-y. Epub 2021 Feb 14. PMID: 33586090.
21. Lee SS, Lingham G, Blaszkowska M, Sanfilippo PG, Koay A, Franchina M, Chia A, Loughman J, Flitcroft DI, Hammond CJ, Azuara-Blanco A, Crewe JM, Clark A, Mackey DA. Low-concentration atropine eyedrops for myopia control in a multi-racial cohort of Australian children: A randomised clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Dec;50(9):1001-1012. doi: 10.1111/ceo.14148. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36054556; PMCID: PMC10086806.
22. Repka MX, Weise KK, Chandler DL, Wu R, Melia BM, Manny RE, Kehler LAF, Jordan CO, Raghuram A, Summers AI, Lee KA, Petersen DB, Erzurum SA, Pang Y, Lenhart PD, Ticho BH, Beck RW, Kraker RT, Holmes JM, Cotter SA; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Low-Dose 0.01% Atropine Eye Drops vs Placebo for Myopia Control: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023 Aug 1;141(8):756-765. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.2855. PMID: 37440213; PMCID: PMC10346510.
23. Loughman J, Kobia-Acquah E, Lingham G, Butler J, Loskutova E, Mackey DA, Lee SSY, Flitcroft DI. Myopia outcome study of atropine in children: Two-year result of daily 0.01% atropine in a European population. *Acta Ophthalmol*. 2024 May;102(3):e245-e256. doi: 10.1111/aos.15761. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37694816.
24. Hansen, N, Hvid-Hansen A, Møller F, Bek T, Larsen DA, Jacobsen N, Kessel L. Safety and efficacy of 0.01% and 0.1% low-dose atropine eye drop regimens for reduction of myopia progression in Danish children: a randomized clinical trial examining one-year effect and safety. *BMC Ophthalmol*. 2023 Oct 30;23(1):438. doi: 10.1186/s12886-023-03177-9. PMID: 37904082; PMCID: PMC10614417.
25. Hansen NC, Hvid-Hansen A, Møller F, Bek T, Larsen DA, Jacobsen N, Kessel L. Two-Year Results of 0.01% Atropine Eye Drops and 0.1% Loading Dose for Myopia Progression Reduction in Danish Children: A

- Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Pers Med*. 2024 Feb 2;14(2):175. doi: 10.3390/jpm14020175. Erratum in: *J Pers Med*. 2025 Dec 17;15(12):628. doi: 10.3390/jpm15120628. PMID: 38392608; PMCID: PMC10890135.
26. Moriche-Carretero M, Revilla-Amores R, Gutiérrez-Blanco A, Moreno-Morillo FJ, Martinez-Perez C, Sánchez-Tena MÁ, Alvarez-Peregrina C. Five-year results of atropine 0.01% efficacy in the myopia control in a European population. *Br J Ophthalmol*. 2024 May 21;108(5):715-719. doi: 10.1136/bjo-2022-322808. PMID: 37268328.
 27. Moriche-Carretero M, Revilla-Amores R, Diaz-Valle D, Morales-Fernández L, Gomez-de-Liaño R. Myopia progression and axial elongation in Spanish children: Efficacy of atropine 0.01% eye-drops. *J Fr Ophtalmol*. 2021 Dec;44(10):1499-1504. doi: 10.1016/j.jfo.2021.07.005. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34774348.
 28. Sharma I, Das GK, Rohatgi J, Sahu PK, Chhabra P, Bhatia R. Low Dose Atropine in Preventing the Progression of Childhood Myopia: A Randomised Controlled Trial. *Curr Eye Res*. 2023 Apr;48(4):402-407. doi: 10.1080/02713683.2022.2162925. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36576170.
 29. Sen S, Yadav H, Jain A, Verma S, Gupta P. Effect of atropine 0.01% on progression of myopia. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Sep;70(9):3373-3376. doi: 10.4103/ijo.IJO_256_22. PMID: 36018124; PMCID: PMC9675497.
 30. Chan HHL, Choi KY, Ng ALK, Choy BNK, Chan JCH, Chan SSH, Li SZC, Yu WY. Efficacy of 0.01% atropine for myopia control in a randomized, placebo-controlled trial depends on baseline electroretinal response. *Sci Rep*. 2022 Jul 8;12(1):11588. doi: 10.1038/s41598-022-15686-6. PMID: 35804049; PMCID: PMC9270320.
 31. Wei S, Li SM, An W, Du J, Liang X, Sun Y, Zhang D, Tian J, Wang N. Safety and Efficacy of Low-Dose Atropine Eyedrops for the Treatment of Myopia Progression in Chinese Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Nov 1;138(11):1178-1184. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3820. PMID: 33001210; PMCID: PMC7530823.
 32. Cui C, Li X, Lyu Y, Wei L, Zhao B, Yu S, Rong J, Bai Y, Fu A. Safety and efficacy of 0.02% and 0.01% atropine on controlling myopia progression: a 2-year clinical trial. *Sci Rep*. 2021 Nov 15;11(1):22267. doi: 10.1038/s41598-021-01708-2. PMID: 34782708; PMCID: PMC8592985.
 33. Fu, A. C. et al. Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: Low-dose atropine and myopia progression. *Br. J. Ophthalmol*. 104, 1535–1541 (2020).
 34. Zhao Q, Hao Q. Clinical efficacy of 0.01% atropine in retarding the progression of myopia in children. *Int Ophthalmol*. 2021 Mar;41(3):1011-1017. doi: 10.1007/s10792-020-01658-0. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33205372; PMCID: PMC7943497.
 35. Ohno-Matsui K, Igarashi-Yokoi T, Migita Y, Yamakawa Y; ORANGE study investigators. Efficacy and Safety of Low-Concentration Atropine in Slowing Myopia Progression in Children in Japan: The Randomized, Double-Blind Phase II/III ORANGE Study. *Ophthalmol Sci*. 2025 Oct 9;6(1):100960. doi: 10.1016/j.xops.2025.100960. PMID: 41311414; PMCID: PMC12651634.
 36. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):391-399. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26271839.
 37. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*. 2012 Feb;119(2):347-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.031. Epub 2011 Oct 2. PMID: 21963266.
 38. Li Y, Yip M, Ning Y, Chung J, Toh A, Leow C, Liu N, Ting D, Schmetterer L, Saw SM, Jonas JB, Chia A, Ang M. Topical Atropine for Childhood Myopia Control: The Atropine Treatment Long-Term Assessment Study.

- JAMA Ophthalmol. 2024 Jan 1;142(1):15-23. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.5467. PMID: 38019503; PMCID: PMC10690578.
39. Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, Wang YM, Tang SM, Li FF, et al. Three-year clinical trial of low- concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: continued versus washout: phase 3 report. Ophthalmology. 2022;129:308–21.
40. Lee SS, Nilagiri VK, Lingham G, Blaszkowska M, Sanfilippo PG, Franchina M, Clark A, Mackey DA. Myopia progression following 0.01% atropine cessation in Australian children: Findings from the Western Australia - Atropine for the Treatment of Myopia (WA-ATOM) study. Clin Exp Ophthalmol. 2024 Jul;52(5):507-515. doi: 10.1111/ceo.14368. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38400607.
41. Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, Ishiko S, Hasebe S, Torii H, Takahashi H, Tanaka S, Kinoshita S; ATOM-J Study Group. Assessment of myopic rebound effect after discontinuation of treatment with 0.01% atropine eye drops in Japanese school-age children. Jpn J Ophthalmol. 2023 Sep;67(5):602-611. doi: 10.1007/s10384-023-01012-8. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548816.
42. Hansen N, Hvid-Hansen A, Møller F, Bek T, Larsen D, Jacobsen N, Kessel L. 3-year results of 0.01% and 0.1% loading dose atropine treatment including washout in Danish children with myopia: a placebo-controlled, randomised clinical trial. Br J Ophthalmol. 2025 Aug 20;109(9):1056-1063. doi: 10.1136/bjo-2024-326918. PMID: 40122578; PMCID: PMC12418564.
43. Zadnik, K., Hemmati, H., Fong, T., & Chandler, S. (2024). NVK002 low-dose atropine 0.01% maintains myopia control during a fourth year of dosing and discontinuation does not cause rebound myopia progression. Poster presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Seattle, WA. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2795564>
44. Diaz-Llopis M, Pinazo-Durán MD. Superdiluted atropine at 0.01% reduces progression in children and adolescents. A 5 year study of safety and effectiveness. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2018 Apr;93(4):182-185. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2017.12.015. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29398233.
45. Sz wajkowska M, Bakunowicz-Łazarczyk A. Evaluation of myopia management with atropine 0.01% in children in Poland. Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica. 2021;123(4):189-193. doi:10.5114/ko.2021.111819.
46. Joachimsen L, Böhringer D, Gross NJ, Reich M, Stifter J, Reinhard T, Lagrèze WA. A Pilot Study on the Efficacy and Safety of 0.01% Atropine in German Schoolchildren with Progressive Myopia. Ophthalmol Ther. 2019 Sep;8(3):427-433. doi: 10.1007/s40123-019-0194-6. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31190219; PMCID: PMC6692800.
47. Pérez-Flores I, Macías-Murelaga B, Barrio-Barrio J; Multicenter Group of Atropine Treatment for Myopia Control (GTAM). A multicenter Spanish study of atropine 0.01% in childhood myopia progression. Sci Rep. 2021 Nov 5;11(1):21748. doi: 10.1038/s41598-021-00923-1. PMID: 34741059; PMCID: PMC8571279.
48. Pérez-Flores I, Macías-Murelaga B; Multicenter Group of Atropine Treatment for Myopia Control (GTAM); Barrio-Barrio J. Age-related results over 2 years of the multicenter Spanish study of atropine 0.01% in childhood myopia progression. Sci Rep. 2023 Sep 28;13(1):16310. doi: 10.1038/s41598-023-43569-x. PMID: 37770602; PMCID: PMC10539365.
49. Simonaviciute D, Gelzinis A, Kapitanovaite L, Grzybowski A, Zemaitiene R. Myopia Control in Caucasian Children with 0.01% Atropine Eye Drops: 1-Year Follow-Up Study. Medicina (Kaunas). 2024 Jun 21;60(7):1022. doi: 10.3390/medicina60071022. PMID: 39064451; PMCID: PMC11279162.
50. Agarwal P, Khurana A, Maan V, Sutar S, Chauhan L. Role of 0.01% atropine in high myopic children of Moradabad, India (RAMCOM Study). Indian J Ophthalmol. 2022 Dec;70(12):4400-4404. doi: 10.4103/ijo.IJO_679_22. PMID: 36453353; PMCID: PMC9940541.

51. Agarwal P, Maan V, Khurana A, Sutar S, Chauhan L. A Longitudinal Study Evaluating the Impact of 0.01% Atropine in High Myopic Children (RAMCOM-II Study). *J Curr Ophthalmol*. 2025 Jun 5;36(3):291-295. doi: 10.4103/joco.joco_107_24. PMID: 40557415; PMCID: PMC12184860.
52. Erdinest N, Atar-Vardi M, Lavy I, London N, Landau D, Pras E, Morad Y. Effective Decrease in Myopia Progression With Two Mechanisms of Management. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2024 May-Jun;61(3):204-210. doi: 10.3928/01913913-20231120-01. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38112389.
53. Di Meglio M, Giunta P, Rechichi M, Trofa A, Galantuomo G, Galantuomo N, Palmieri S, Pacente L, Salducci M. Treatment of progressive myopia with 0.01% Atropine in children and adolescents: an Italian 4-year follow-up study. *Clin Ter*. 2024 Sep-Oct;175(5):265-270. doi: 10.7417/CT.2024.5129. PMID: 39400089.
54. Lipson MJ, Boland B, McAlinden C. Vision-related quality of life with myopia management: A review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022 Jun;45(3):101538. doi: 10.1016/j.clae.2021.101538. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34802915.
55. Dahlmann-Noor, A., Bloom, J., Lee, S.K. et al. Commercial Versus Compounded Preparations in Pediatric Ophthalmology. *Pediatr Drugs* 26, 475–477 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40272-024-00642-w>

13. Spis tabel i rysunków

Tabela 1. Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS [5]	11
Tabela 2. Badanie wtórne włączone do analizy, wraz z obejmowanym przez nie zakresem tematycznym	19
Tabela 3. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy	20
Tabela 4. Wyniki metaanaliz dotyczące zmiany SER	22
Tabela 5. Wyniki metaanaliz dotyczące zmiany AL	23
Tabela 6. Wyniki metaanaliz dotyczące efektu odbicia	24
Tabela 7. Wyniki metaanaliz dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych	24
Tabela 8. Różnice w wynikach osiąganych w poszczególnych grupach etnicznych	25
Tabela 9. Lista publikacji włączonych do analizy głównej	27
Tabela 10. Lista publikacji włączonych do analizy dodatkowej	28
Tabela 11. Ogólna charakterystyka badań włączonych do analizy głównej	31
Tabela 12. Charakterystyka populacji objętych badaniami włączonymi do analizy głównej	33
Tabela 13. Wyniki zmiany SER względem baseline w analizowanych populacjach	35
Tabela 14. Wyniki zmiany AL względem baseline w analizowanych populacjach	39
Tabela 15. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania atropiny w populacji pediatrycznej	43
Tabela 16. Zestawienie wyników wpływu niskiego stężenia atropiny na jakość życia	45
Tabela 17. Charakterystyka badania ATOM2	47
Tabela 18. Wyniki SER i AL uzyskane w badaniu ATOM2	48
Tabela 19. Wyniki bezpieczeństwa uzyskane w badaniu ATOM2	48
Tabela 20. Wyniki wieloletniej obserwacji uczestników badania ATOM2	50
Tabela 21. Wyniki rebound, przedstawiane w zakwalifikowanych publikacjach	51
Tabela 22. Wyniki RWD, przedstawiane w zakwalifikowanych publikacjach	52
Tabela 23. Charakterystyka i wyniki badania prowadzonego na populacji polskiej	53
Tabela 24. Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych wg ChPL [6]	55
Tabela 25. Strategia wyszukiwania – EMBASE via Embase.com (Elsevier) – badania pierwotne i wtórne	63
Tabela 26. Strategia wyszukiwania – MEDLINE via PubMed – badania pierwotne i wtórne	63
Tabela 27. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library via Wiley – badania pierwotne i wtórne	64
Tabela 28. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov – badania nieopublikowane	64
Tabela 29. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register – badania nieopublikowane	64
Tabela 30. Publikacje wykluczone z analizy na etapie selekcji pełnych tekstów	65
Tabela 31. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz	71

Tabela 32. Kwestionariusz CASP	72
Tabela 33. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> (RoB 2) do oceny wiarygodności badań RCT	72
Tabela 34. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> (ROBINS-I) do oceny wiarygodności badań non-RCT	74
Tabela 35. Wyniki oceny wiarygodności badań wtórnych wg narzędzia AMSTAR 2	75
Tabela 36. Wyniki oceny wiarygodności badania wtórnego wg narzędziem CASP	75
Tabela 37. Ocena badania Yam 2019 narzędziem RoB 2	76
Tabela 38. Ocena badania Zadnik 2023 narzędziem RoB 2	76
Tabela 39. Ocena badania Hieda 2021 narzędziem RoB 2	77
Tabela 40. Ocena badania Lee 2022 narzędziem RoB 2	77
Tabela 41. Ocena badania Repka 2023 narzędziem RoB 2	78
Tabela 42. Ocena badania Loughman 2024 narzędziem RoB 2	79
Tabela 43. Ocena badania Hansen 2023 narzędziem RoB 2	80
Tabela 44. Ocena badania Hansen 2024 narzędziem RoB 2	80
Tabela 45. Ocena badania Moriche-Carretero 2024 narzędziem RoB 2	81
Tabela 46. Ocena badania Moriche-Carretero 2021 narzędziem RoB 2	82
Tabela 47. Ocena badania Sharma 2023 narzędziem RoB 2	82
Tabela 48. Ocena badania Sen 2022 narzędziem RoB 2	83
Tabela 49. Ocena badania Chan 2022 narzędziem RoB 2	84
Tabela 50. Ocena badania Wei 2020 narzędziem RoB 2	84
Tabela 51. Ocena badania Cui 2021 narzędziem RoB 2	85
Tabela 52. Ocena badania Fu 2020 narzędziem RoB 2	85
Tabela 53. Ocena badania Zhao 2021 narzędziem RoB 2	86
Tabela 54. Ocena badania Ohno-Matsui 2026 narzędziem RoB 2	86
Tabela 55. Ocena badania Chia 2016 narzędziem RoB 2	87
Tabela 56. Ocena badania Chia 2012 narzędziem RoB 2	88
Tabela 57. Ocena badania Li 2024 narzędziem RoB 2	88
Tabela 58. Ocena badania Yam 2022 narzędziem RoB 2	89
Tabela 59. Ocena badania Lee 2024 narzędziem RoB 2	89
Tabela 60. Ocena badania Hieda 2023 narzędziem RoB 2	90
Tabela 61. Ocena badania Hansen 2025 narzędziem RoB 2	90
Tabela 62. Ocena badania Zadnik 2024a narzędziem RoB 2	91
Tabela 63. Ocena badania Diaz-Llopis 2018 narzędziem RoB 2	92

Tabela 64. Ocena badania Szwajkowska 2021 narzędziem RoB 2	92
Tabela 65. Ocena badania Joachimsen 2019 narzędziem RoB 2	93
Tabela 66. Ocena badania Simonaviciute 2024 narzędziem RoB 2	93
Tabela 67. Ocena badania Di Meglio 2024 narzędziem RoB 2	94
Tabela 68. Ocena badania Perez-Flores 2021 narzędziem ROBINS-I	94
Tabela 69. Ocena badania Perez-Flores 2023 narzędziem ROBINS-I	95
Tabela 70. Ocena badania Agarwal 2022 narzędziem ROBINS-I	96
Tabela 71. Ocena badania Agarwal 2025 narzędziem ROBINS-I	97
Tabela 72. Ocena badania Erdinest 2023 narzędziem ROBINS-I	97
Tabela 73. Definicje punktów końcowych w badaniach RCT nad atropiną w populacji pediatrycznej z miopią	98
Tabela 74. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych	100
Tabela 75. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych	100
Tabela 76. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych	100
Tabela 77. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne	100
Tabela 78. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe	100
 Rysunek 1. Diagram przepływu publikacji – PRISMA	 65