

**Brynzolamid/tymolol (Azarga®)
w leczeniu jaskry otwartego kąta
przesączenia i nadciśnienia ocznego**

UZUPEŁNIENIE

**Dot. pisma: MZ-PLR-460-17794-3/KWA/13
z dnia 21 lutego 2013 r.**

Nr sprawy: R12121641

[REDAKTION]

[REDAKTION]

Warszawa
marzec 2013

Autorzy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Alcon Polska Sp. z o.o.

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt:

[Redacted]




SPIS TREŚCI

Wprowadzenie.....	5
Uwaga 1	6
Uwaga 2	7
Uwaga 3	8
Uwaga 4	9
Uwaga 5	10
Uwaga 6	11
Uwaga 7	13
Uwaga 8	21
Uwaga 9	23
Uwaga 10.....	24
Uwaga 11.....	25
Uwaga 12.....	26
Uwaga 13.....	27
Uwaga 14.....	28
Uwaga 15.....	29
Uwaga 16.....	31
Uwaga 17.....	32
Uwaga 18.....	33
Uwaga 19.....	34
Aneks I	35
Piśmiennictwo	40

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag, zgodnie z pismem MZ z dnia 21.02.2013 r. MZ-PLR-460-17794-3/KWA/13 (numer sprawy R12121641), dotyczą analiz przygotowanych przez firmę [REDAKTED]:

- [REDAKTED]. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. **Analiza problemu decyzyjnego.** Warszawa, grudzień 2012.
- [REDAKTED]. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. **Analiza kliniczna.** Warszawa, grudzień 2012.
- [REDAKTED]. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. **Analiza minimalizacji kosztów.** Warszawa, grudzień 2012.
- [REDAKTED]. Brynzolamid/tymolol (Azarga®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.** Warszawa, grudzień 2012.



Uwaga 1

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy, zawiera niekompletny opis problemu zdrowotnego. W opisie problemu zdrowotnego brakuje współczynników zapadalności dotyczących stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji §4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia.

Komentarz: W opisie problemu zdrowotnego brakuje współczynników zapadalności dotyczących stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, ponieważ nie zidentyfikowano opublikowanych przekrojowych danych epidemiologicznych wskazujących na liczbę nowych przypadków zachorowań, zwłaszcza, że większość chorych nie poddaje się badaniom kontrolnym, nie wie o swojej chorobie i nie jest leczona.

Z szacunków epidemiologicznych wynika, że w Polsce jest najprawdopodobniej ok. 700 tys. chorych na jaskrę. Tylko 64 tys. chorych jest zarejestrowanych i znajduje się pod specjalistyczną opieką. Jaskra pojawia się u ok. 2 proc. ludzi po 30. roku życia, a wraz z wiekiem częstotliwość jej występowania wzrasta. Wśród osób w wieku 60–70 lat na jaskrę choruje 5–7 proc., wśród 80-latków częstotliwość wystąpienia choroby może wzrosnąć nawet do 10 proc.¹

Uwaga 2

Analiza kliniczna nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach §4. ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia. W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych brak jest kryteriów selekcji dotyczących technologii zastosowanych w badaniach (brak informacji o postaci, dawkowaniu i drodze podania).

Komentarz: Do analizy efektywności klinicznej włączono wyłącznie badania z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. randomizowane kontrolowane badania kliniczne, w których porównywano połączenie brynzolamidu i tymololu z połączeniem dorzolamidu i tymololu lub brynzolamidem. Badania spełniały kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego w przypadku, gdy połączenia brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu podawane były w postaci preparatu złożonego, natomiast brynzolamid w postaci monoterapii (wykluczono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonych), a dawkowanie i droga podania były zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych: 2 razy na dobę po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka/oczu.^{2,3,4}

Uwaga 3

Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania są niezgodne z populacją wskazaną we wniosku §4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia. Autorzy analizy definiują populację docelową jako „chorzy z podwyższonym ciśnieniem wewnętrznym w przebiegu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego” - str. 16 analizy klinicznej wnioskodawcy. Natomiast populację zdefiniowaną we wniosku o objęcie refundacją opisano identycznie ze wskazaniem rejestracyjnym: „Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP”. W analizie wnioskodawcy brak jest odniesienia do niepowodzenia monoterapii oraz brak jest informacji dotyczących ewentualnego braku możliwości wykonania tak szczegółowego wyszukiwania. W związku z powyższym wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji jest także niespełnione §4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia.

Komentarz: Do analizy efektywności klinicznej włączono wyłącznie badania z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. randomizowane kontrolowane badania kliniczne, w których populację stanowili dorośli chorzy z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (ang. IOP) w przebiegu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP.

We wskazanych w analizie efektywności klinicznej opublikowanych przeglądach systematycznych zastosowano szersze kryteria kwalifikacji (m.in. możliwość zastosowania terapii skojarzonych), jednak obejmowały one kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji, o czym świadczy włączenie badań Manni 2009 i Kaback 2008 zarówno do przeglądu Cheng 2012, jak i Beckers 2009.

Uwaga 4

Nie jest pewne czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria włączenia zgodnie z §4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia. Do analizy klinicznej nie włączono publikacji wskazanych poniżej ani nie podano szczegółowych przyczyn ich wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów.


- *Martínez A, Sánchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1%, each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients; J Ocul Pharmacol Ther. 2009 Jun; 25(3):239-48;*
- *Michaud JE, Friren B. Comparison of topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension; Am J Ophthalmol. 2001 Aug; 132(2):235-43.*

Komentarz: Do analizy klinicznej nie włączono publikacji wskazanych powyżej, gdyż badano w nich stosowanie brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu podawanych osobno w postaci terapii skojarzonej, a nie preparatu złożonego.



Uwaga 5

Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera analizy wrażliwości §5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia, a więc niespełniony jest również §5. ust. 9 pkt 1-3 Rozporządzenia.

Komentarz: Ze względu na uproszczony charakter analizy, uwzględnienie wyłącznie kosztu nabycia substancji czynnych i brak parametrów, dla których możliwe byłoby zidentyfikowanie zakresów zmienności, nie przeprowadzono formalnej analizy wrażliwości. Brak analizy wrażliwości w kontekście oficjalnych cen leków (obwieszczenie MZ)  wydaje się być uzasadniony.

Uwaga 6

Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku §5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, a więc niespełniony jest również §5.ust. 12 Rozporządzenia.

Komentarz: W analizie ekonomicznej założono porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo połączenia brynzolamidu i tymololu oraz jednoczesnego stosowania produktów jednoskładnikowych, a także preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu, w związku z czym porównanie tych leków przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Akceptacja powyższych założeń skutkuje ograniczeniem parametrów różnicujących obie technologie do aspektów kosztowych. Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej było porównanie wyłącznie kosztów zakupu substancji czynnej bez uwzględnienia efektów zdrowotnych, w związku z czym przedstawiona analiza minimalizacji kosztów nie zawierała przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

W uzupełnieniu przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych. Poniżej przedstawiono metodykę i wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych dla połączenia brynzolamidu i tymololu w postaci preparatu złożonego.

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dla połączenia brynzolamidu i tymololu przeszukiwano bazy PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR) z datą odcięcia 28 lutego 2013 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (odpowiednio tabele 7-11). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁵

W aneksie I przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (tabele 7-11), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla połączenia brynzolamidu i tymololu (diagram QUOROM/PRISMA, rysunek 1)^{6,7} oraz spis badań wykluczonych z analizy (tabela 12).

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej i populacji.* Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla baz MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane Library* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.L., W.W.).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 28 lutego 2013 r. zidentyfikowano 3 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na rysunku 1 w Aneksie I.

Żadna ze zidentyfikowanych w procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych nie spełniała kryteriów kwalifikacji do przeglądu.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w tabeli 12 (patrz Aneks I).

Zidentyfikowano 1 abstrakt konferencyjny, w którym analizowano koszty efektywności połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do połączenia dorzolamidu i tymololu podawanych w postaci preparatów złożonych chorem z jaskrą otwartego kąta przesączania z perspektywy płatnika publicznego w Korei i Tajwanie. W zastosowanym modelu drzewa decyzyjnego przyjęto roczny horyzont czasowy. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa leków do modelu przyjęto na podstawie badań Manni 2009 i Vold 2008. W analizie wykazano, że stosowanie połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do połączenia dorzolamidu i tymololu w Korei powoduje zysk 0,02 QALY i generuje oszczędności w wysokości 76 980 KRW. Na Tajwanie połączenie brynzolamidu i tymololu również okazało się kosztowo efektywne w porównaniu do połączenia dorzolamidu i tymolu: zysk 0,0259 QALY oraz oszczędności 800 TWD. Współczynnik ICER na Tajwanie wyniósł w przybliżeniu 5% PKB *per capita*.⁸

* Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, należy wykonać przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

Uwaga 7

Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii §5. ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia, a więc niespełnione są również następujące punkty §5. ust. 2 pkt 5-6, §5, ust. 11 Rozporządzenia.

Komentarz: Ze względu na założoną porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo połączenia brynzolamidu i tymololu oraz jednoczesnego stosowania produktów jednoskładnikowych, a także preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu porównanie tych leków przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Akceptacja powyższych założeń skutkuje ograniczeniem parametrów różnicujących obie technologie do aspektów kosztowych.

Szczegółową ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono w ramach analizy klinicznej i na podstawie uzyskanych wyników przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności oraz bezpieczeństwie terapii.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu z połączeniem dorzolamidu i tymololu oraz brynzolamidem.

Konsekwencją przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów jest brak przeprowadzenia oszacowań kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia), a tym samym brak:

- zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia);
- wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; (§5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia),
- oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywanych w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§5, ust. 11 Rozporządzenia).

Tabela 1. Ocena skuteczności: B/T vs D/T – zestawienie wyników. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe po 6 miesiącach terapii.

Godzina pomiaru	Brynzolamid/tymolol		Dorzolamid/tymolol		Różnica	p
	Średnie IOP	Liczba chorych	Średnie IOP	Liczba chorych		
8	18,5	205	18,9	181	-0,5 [-1,2; 0,3]	0,224
10	17,1	204	17,2	181	-0,1 [-0,8; 0,6]	0,751
16	17,3	200	17,2	180	0,1 [-0,6; 0,9]	0,701

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

Tabela 2. Ocena skuteczności: B/T vs D/T – zestawienie wyników. Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych po 6 miesiącach terapii.

Godzina pomiaru	Brynzolamid/tymolol				Dorzolamid/tymolol			
	Liczba chorych	Średnie IOP	Zmiana IOP	% zmiana IOP	Liczba chorych	Średnie IOP	Zmiana IOP	% zmiana IOP
8	205	18,5	-8,8	-32,1	181	18,9	-8,3	-30,4
10	204	17,1	-8,8	-33,5	181	17,1	-8,7	-33,4
16	200	17,3	-7,5	-29,5	180	17,1	-7,4	-29,7

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

Tabela 3. Ocena skuteczności: B/T vs D/T - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badan	N ₁ /N ₂	MD [95% CI]	P	RR [95% CI]	P	RD [95% CI]	P	NNT [95% CI]
Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg									
2 tydzień, godzina 8	1	216/198	bd	bd	1,18 [0,89; 1,56]	ns	0,05 [-0,04; 0,14]	ns	na
2 tydzień, godzina 10	1	195/185	bd	bd	1,20 [1,002; 1,44]	0,05	0,10 [0,003; 0,20]	0,04	9 [4; 360]
3 miesiąc, godzina 8	1	208/187	bd	bd	1,02 [0,80; 1,29]	ns	0,01 [-0,09; 0,10]	ns	na
3 miesiąc, godzina 10	1	207/186	bd	bd	1,03 [0,88; 1,21]	ns	0,02 [-0,08; 0,11]	ns	na
6 miesiąc, godzina 8	1	205/181	bd	bd	1,11 [0,86; 1,44]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na
6 miesiąc, godzina 10	1	204/181	bd	bd	0,98 [0,82; 1,17]	ns	-0,01 [-0,11; 0,09]	ns	na
6 miesiąc, godzina 16	1	200/180	bd	bd	0,94 [0,79; 1,13]	ns	-0,03 [-0,13; 0,07]	ns	na
9 miesiąc, godzina 8	1	198/173	bd	bd	1,13 [0,87; 1,47]	ns	0,05 [-0,05; 0,14]	ns	na
9 miesiąc, godzina 10	1	198/173	bd	bd	1,06 [0,87; 1,28]	ns	0,03 [-0,07; 0,13]	ns	na
12 miesiąc, godzina 8	1	191/169	bd	bd	0,99 [0,77; 1,27]	ns	-0,004 [-0,11; 0,10]	ns	na
12 miesiąc, godzina 10	1	192/168	bd	bd	1,02 [0,84; 1,23]	ns	0,01 [-0,09; 0,11]	ns	na
12 miesiąc, godzina 16	1	192/168	bd	bd	0,92 [0,76; 1,11]	ns	-0,05 [-0,15; 0,06]	ns	na
Stopień dyskomfortu									
Średni stopień dyskomfortu I*	1	127/127	-1,50 [-2,02; -0,98]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N _k	MD [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
średni stopień dyskomfortu I**	1	106/106	-1,80 [-2,36; -1,24]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
brak dyskomfortu	1	47/47	bd	bd	3,29 [1,56; 6,91]	0,002	0,34 [0,16; 0,52]	0,00001	2 [1; 6]
mały dyskomfort	1	47/47	bd	bd	0,89 [0,52; 1,52]	ns	-0,04 [-0,24; 0,15]	ns	na
średni dyskomfort	1	47/47	bd	bd	0,38 [0,15; 0,99]	0,05	-0,17 [-0,33; -0,01]	0,03	na
duży dyskomfort	1	47/47	bd	bd	0,25 [0,06; 1,12]	0,07	-0,13 [-0,25; -0,01]	0,04	na
bardzo duży dyskomfort	1	47/47	bd	bd	1,00 [0,06; 15,52]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns	na
Preferencje pacjenta									
preferencje pacjenta	1	106/106	bd	bd	3,82 [2,60; 5,61]	<0,0000	0,58 [0,48; 0,69]	<0,00001	1 [1; 2]

* populacja ITT; ** populacja chorych, którzy określili preferencje odnośnie przyjmowanych leków (B/T i D/T).

Tabela 4. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs D/T - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane							
ZN łącznie	1	220/217	0,61 [0,41; 0,92]	0,02	-0,09 [-0,16; -0,02]	0,02	na
ciężkie ZN	1	220/217	0,33 [0,01; 8,03]	ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	ns	na
ZN pow. przerw. leczenia	1	220/217	0,99 [0,29; 3,36]	ns	-0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na
DN pow. przerw. leczenia	1	220/217	0,37 [0,10; 1,38]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Zaburzenia oka							
niewyraźne widzenie	2	349/346	13,43 [3,23; 55,89]	0,0004	0,08 [-0,04; 0,21]	ns	na
podrażnienie oka	2	349/346	0,29 [0,16; 0,52]	<0,0001	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,00001	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _t	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ból oka	2	349/346	0,29 [0,13; 0,66]	0,003	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,002	na
uczucie obecności ciała obcego w oku	2	349/346	2,97 [0,47; 18,75]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
przekrwienie oka	1	220/217	0,33 [0,03; 3,14]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zwiększone łzawienie	1	129/129	0,33 [0,01; 8,11]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Niezależna analiza wyników badań dla niewyraźnego widzenia							
niewyraźne widzenie I*	1	220/217	7,89 [0,996; 62,56]	0,05	0,03 [0,01; 0,06]	0,02	31 [17; 184]
niewyraźne widzenie II**	1	129/129	19,00 [2,58; 139,83]	0,004	0,14 [0,08; 0,20]	<0,0001	7 [4; 13]
inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem							
zaburzenia smaku	2	349/346	1,29 [0,47; 3,54]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

DN - działania niepożądane; ZN - zdarzenia niepożądane.

* badanie Manni 2009; ** badanie Mundorf 2008.

Tabela 5. Ocena skuteczności: B/T vs B - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N _k	MD [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w poszczególnych punktach czasowych									
2 tydzień, godzina 8	1	170/172	-3,40 [-4,18; -2,62]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
2 tydzień, godzina 10	1	170/172	-3,30 [-4,02; -2,58]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
3 miesiąc, godzina 8	1	171/173	-2,70 [-3,52; -1,88]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
3 miesiąc, godzina 10	1	171/173	-3,20 [-4,00; -2,40]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
6 miesiąc, godzina 8	1	171/173	-2,90 [-3,76; -2,04]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
6 miesiąc, godzina 10	1	171/173	-2,70 [-3,57; -1,83]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
Zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych w poszczególnych punktach czasowych									
2 tydzień, godzina 8	1	170/172	-3,30 [-4,00; -2,60]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
2 tydzień, godzina 10	1	170/172	-3,50 [-4,21; -2,79]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
3 miesiąc, godzina 8	1	171/173	-2,70 [-3,46; -1,94]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
3 miesiąc, godzina 10	1	171/173	-3,40 [-4,17; -2,63]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
6 miesiąc, godzina 8	1	171/173	-2,90 [-3,70; -2,10]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
6 miesiąc, godzina 10	1	171/173	-2,90 [-3,70; -2,10]	<0,00001	bd	bd	bd	bd	bd
Chorzy, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg									
2 tydzień, godzina 8	1	170/172	bd	bd	4,63 [2,70; 7,92]	<0,00001	0,30 [0,21; 0,38]	<0,00001	3 [2; 4]
2 tydzień, godzina 10	1	170/172	bd	bd	2,30 [1,70; 3,12]	<0,00001	0,30 [0,20; 0,40]	<0,00001	3 [2; 4]
3 miesiąc, godzina 8	1	171/173	bd	bd	2,31 [1,52; 3,51]	<0,00001	0,19 [0,10; 0,28]	<0,00001	5 [3; 9]
3 miesiąc, godzina 10	1	171/173	bd	bd	2,28 [1,71; 3,03]	<0,00001	0,32 [0,23; 0,42]	<0,00001	3 [2; 4]
3 miesiąc, godzina 12	1	60/57	bd	bd	2,68 [1,49; 4,80]	0,001	0,32 [0,16; 0,49]	<0,00001	3 [2; 6]

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
3 miesiąc, godzina 16	1	60/57	bd	bd	3,20 [1,81; 5,63]	<0,0001	0,42 [0,26; 0,58]	<0,00001	2 [1; 3]
3 miesiąc, godzina 20	1	59/57	bd	bd	2,38 [1,40; 4,05]	0,001	0,31 [0,15; 0,48]	0,0002	3 [2; 6]
6 miesiąc, godzina 8	1	171/173	bd	bd	2,13 [1,43; 3,17]	0,0002	0,18 [0,09; 0,27]	<0,0001	5 [3; 10]
6 miesiąc, godzina 10	1	171/173	bd	bd	1,57 [1,16; 2,14]	0,004	0,15 [0,05; 0,25]	0,003	6 [4; 19]
6 miesiąc, godzina 12	1	60/57	bd	bd	1,97 [1,16; 3,33]	0,01	0,24 [0,07; 0,41]	0,006	4 [2; 14]
6 miesiąc, godzina 16	1	60/57	bd	bd	1,90 [1,20; 3,00]	0,006	0,27 [0,10; 0,44]	0,002	3 [2; 10]
6 miesiąc, godzina 20	1	59/57	bd	bd	2,25 [1,27; 3,99]	0,005	0,26 [0,10; 0,43]	0,002	3 [2; 10]

Tabela 6. Ocena bezpieczeństwa: B/T vs B - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane							
ZN pow. przerw. leczenia	1	174/174	2,67 [0,72; 9,88]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
Zaburzenia oka							
niewyraźne widzenie	1	174/174	1,20 [0,37; 3,86]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
podrażnienie oka (pieczenie)	1	174/174	2,50 [0,49; 12,71]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
punktowate zapalenie rogówki	1	174/174	3,00 [0,32; 28,56]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
ból oka	1	174/174	2,00 [0,18; 21,85]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
przekrwienie spojówek	1	174/174	1,00 [0,14; 7,02]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
suchość oka	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
świąd oka	1	174/174	2,00 [0,18; 21,85]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N/N _k	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
uczucie obecności ciała obcego w oku	1	174/174	1,00 [0,06; 15,86]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
przekrwienie oka	1	174/174	1,00 [0,06; 15,86]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
obecność wydzieliny w oku	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
zaburzenia nabłonka rogówki	1	174/174	3,00 [0,12; 73,14]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
świątłowstręt	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
obrzęk powiek	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
obrzęk wokół oczu	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem							
ból gardła i krtani	1	174/174	1,00 [0,06; 15,86]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
POChP	1	174/174	3,00 [0,12; 73,14]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
nudności	1	174/174	0,20 [0,01; 4,14]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
wymioty	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
obniżenie ciśnienia krwi	1	174/174	5,00 [0,24; 103,40]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
zaburzenia smaku	1	174/174	0,25 [0,05; 1,16]	0,08	-0,03 [-0,07; 0,0004]	0,05	na
ból głowy	1	174/174	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease, COPD*); ZN - zdarzenia niepożądane.

Uwaga 8

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią §5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia, a więc niespełnione są również następujące punkty §5. ust. 2 pkt 5 oraz pkt 6, §5. ust. 5, §5. ust. 11 Rozporządzenia; - patrz wyjaśnienia poniżej.

Wyjaśnienia: W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy analizowano 3 badania porównujące skuteczność połączenia brynzolamidu i tymololu (B/T) oraz połączenia dorzolamidu i tymololu (D/T). W jednym badaniu (Manni 2009) testowano hipotezę badawczą noninferiority tzn. badana interwencja B/T jest niegorsza niż D/T. Mając na uwadze wyniki tego badania, właściwym było przedstawienie przez Wnioskodawcę analizy minimalizacji kosztów (taka analiza została dostarczona wraz z wnioskiem refundacyjnym). Z kolei w 2 następnych badaniach (Vold 2008 oraz Mundorf 2008) testowano hipotezę badawczą superiority, tzn. badana interwencja B/T jest lepsza niż D/T. Wyniki badania Vold 2008 sugerują, iż wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. średniego dyskomfortu po 1 tyg. terapii (ocena na podstawie 5-cio stopniowej skali: 0 - brak dyskomfortu, 4 - bardzo duży dyskomfort), w grupie leczonej B/T było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do grupy przyjmującej D/T (0,77 vs 1,53, $p=0,0003$). Z kolei wyniki badania Mundorf 2008 wskazują, iż pacjenci istotnie statystycznie częściej preferowali (pierwszorzędowy punkt końcowy) leczenie B/T w porównaniu z leczeniem D/T (79,2% vs 20,8%, $p<0,0001$). Mając na uwadze powyższe konieczne jest przedstawienie również analizy kosztów-żyteczności (bądź analizy kosztów-efektywności) w ramach analizy ekonomicznej.

Mniejszy średni dyskomfort uzyskany w badaniu Vold 2008 oraz większe preferencje pacjentów obserwowane w badaniu Mundorf 2008 w przypadku stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do połączenia dorzolamidu i tymololu wskazują na przewagę analizowanej interwencji i najprawdopodobniej związane są z odmiennym profilem bezpieczeństwa leków, postacią (zawiesina vs roztwór) oraz pH (7,2 dla B/T vs 5,65 dla D/T). Dyskomfort oraz preferencje pacjentów oceniane w badaniach Vold 2008 i Mundorf 2008 są miękkimi punktami końcowymi, które trudno jest jednoznacznie przełożyć na jakość życia chorych lub inne twarde punkty końcowe. Próby interpretacji mogłyby być uznane za niewiarygodne. Należy podkreślić, że wyniki badania Vold 2008 i Mundorf 2008, w których testowano hipotezę badawczą *superiority*, uzyskano po odpowiednio 1 tygodniu i 3 dniach obserwacji w niewielkiej populacji chorych (odpowiednio 96 i 129 chorych), co może być uznane za ograniczenie w kontekście możliwości wiarygodnego wnioskowania. Tym samym przyjęto skrajnie konserwatywne, upraszczające założenie i nie przeprowadzono analizy kosztów-żyteczności.

W związku z powyższym, główne wnioski z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej należy oprzeć na badaniu Manni 2009, przeprowadzonym na 4-krotnie większej populacji (437 vs 96 i 129 chorych), w którym okres obserwacji wynosił 12 miesięcy, a

oceniane punkty końcowe (pomiar IOP) pozwalały na wiarygodne wnioskowanie na temat skuteczności analizowanych technologii.

Wyniki porównania skuteczności stosowania połączeń brynzolamidu i tymololu oraz dorzolamidu i tymololu w oparciu o badanie Manni 2009 w odniesieniu do punktów końcowych, takich jak średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe, zmiana średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych oraz odsetek chorych, którzy uzyskali średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 18 mmHg były zbliżone w obu grupach i tym samym nie dają podstaw do wnioskowania o przewadze którejkolwiek z analizowanych opcji terapeutycznych w kontekście klinicznych punktów końcowych.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych „Analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych programów zdrowotnych) są równe”.⁹

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”¹⁰

Wobec braku wiarygodnych dowodów wskazujących na przewagę połączenia brynzolamidu i tymololu lub dorzolamidu i tymololu, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Konsekwencją przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów jest brak przeprowadzenia oszacowań kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia), a tym samym brak:

- zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia);
- wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; (§5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia),
- oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6 w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu ryzyka (§5, ust. 5 Rozporządzenia)
- oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywanych w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§5, ust. 11 Rozporządzenia).

Uwaga 9

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w §5. ust. 2 pkt 2 (§5. ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia), a więc niespełnione są również następujące punkty §5. ust. 2 pkt 5 oraz pkt 6, §5. ust. 5, §5. ust. 11 Rozporządzenia; - patrz wyjaśnienia powyżej.

Komentarz: Szczegółowe wyjaśnienia – patrz uwaga 8.

Konsekwencją przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów jest brak przeprowadzenia oszacowań kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia), a tym samym brak:

- zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia);
- wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; (§5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia),
- oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6 w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu ryzyka (§5, ust. 5 Rozporządzenia)
- oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywanych w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§5, ust. 11 Rozporządzenia).

Uwaga 10

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w §5. ust. 2 pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w §5. ust. 2 pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia), a więc niespełnione są również następujące punkty §5. ust. 2 pkt 5 oraz pkt 6, §5. ust. 5, §5. ust. 11 Rozporządzenia; - patrz wyjaśnienia powyżej.

Komentarz: Szczegółowe wyjaśnienia – patrz uwaga 8.

Konsekwencją przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów jest brak przeprowadzenia oszacowań kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia), a tym samym brak:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia);
- zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia);
- wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; (§5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia),
- oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. A, pkt 2-4 oraz ust. 6 w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu ryzyka (§5, ust. 5 Rozporządzenia)
- oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywanych w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§5, ust. 11 Rozporządzenia).

Uwaga 11

Nie przedstawiono dokumentu elektronicznego dla analizy ekonomicznej, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii §5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia. Wraz z wnioskiem nie przekazano dokumentu elektronicznego, który jest integralną częścią dokumentacji wnioskowej.

Komentarz: Uzupełniono.



Uwaga 12

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana §6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia. Wskazane przez autorów analizy na str. 13 stwierdzenie „Aktualnie technologia medyczna jest stosowana u pojedynczych chorych” - jest nieprecyzyjne i niewystarczające.

Komentarz: Na podstawie danych IMS za 2012 r. liczbę opakowań leku Azarga® przyjęto na poziomie 689 opakowań (dane Wnioskodawcy). Przyjmując zdefiniowaną dawkę dobową (DDD, ang. *defined daily dose*) na 0,2 ml (tj. 25 w pojedynczym opakowaniu leku) łącznie w ciągu roku zużyto 17 225 DDD. Zakładając przewlekłe stosowanie leku i pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich, liczbę chorych stosujących lek Azarga® w 2012 roku można oszacować na około 47 chorych.

Uwaga 13

W treści analizy wpływu na system ochrony zdrowia zidentyfikowano rozbieżności dotyczące oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiących różnicę pomiędzy prognozowanymi, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii §6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia. Przykładowo podano inne dane w tekście na str. 37 analizy oraz inne wartości w tabelach 24, 25 na str. 39 analizy.

Komentarz: Skorygowano oczywistą pomyłkę w tekście dotyczącą kosztów finansowania połączenia brynzolamidu i tymololu w ramach wykazu leków refundowanych w pierwszym roku. Wartości w tabeli oraz wartości oszacowane w pliku Excel są prawidłowe.

Było: Koszty dla płatnika związane bezpośrednio z finansowaniem połączenia brynzolamidu i tymololu w ramach wykazu leków refundowanych oszacowano na [REDACTED] w kolejnych latach.

Powinno być: Koszty dla płatnika związane bezpośrednio z finansowaniem połączenia brynzolamidu i tymololu w ramach wykazu leków refundowanych oszacowano na [REDACTED] w kolejnych latach.

Uwaga 14

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w §6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognoz, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia - §6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia. W szczególności brak oszacowania liczbowego rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Komentarz: Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§6 ust. 1 pkt. 1-3), przedstawiano w tabeli 2 (str. 15) oraz w tabeli 3 (str. 16). Dane przyjęto na podstawie danych historycznych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży według kodów EAN (dane dostępne do września 2012 r.).

Oszacowanie liczebności populacji, w której technologia jest aktualnie stosowana oraz kosztów z tym związanych, w ramach scenariusza istniejącego została pominięta, Wynika to z pomijalnie małego wpływ aktualnego zużycia technologii na wyniki oraz zwiększenie transparentności obliczeń. Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami aktualnie lek Azarga® jest stosowany u około 47 chorych w ciągu roku (patrz pozycja 12 uwag do analiz).

Uwaga 15

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognoz o których mowa w §6. ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia) – brak jest szczegółowego opisu założeń. W treści analizy nie zidentyfikowano między innymi odwołania do opisanych w analizie problemu decyzyjnego czy w analizie ekonomicznej wstępnych założeń dotyczących przyszłej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii. Ponadto brak jest założeń, na podstawie których przygotowano oszacowania dotyczące rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana oraz założeń na podstawie których oszacowano roczną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku. W analizie brak jest charakterystyki metodologii, na podstawie której przyjęto ostatecznie wielkość populacji dla technologii wnioskowanej. Nie jest jasne na podstawie jakich badań rynkowych określono prognozę zmian zużycia leków refundowanych w scenariuszu istniejącym - str. 16 analizy wnioskodawcy. Brak jest wskazanej metodologii oraz autorów ww. badań rynkowych, na które powołują się autorzy analizy. W związku z powyższym niespełniony został wymóg opisany w §8. pkt 1 Rozporządzenia.

Komentarz: Wnioskowane warunki refundacji leku Azarga® obejmują dołączenie leku do heterogennej grupy limitowej nr 212.2 (leki przeciwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Lek Azarga® spełnia oba powyższe kryteria.

Lek nie kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej (m.in. zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowanie dłużej niż 30 dni leku, którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o mi-

[REDAKTURA]

nimalnym wynagrodzeniu za pracę) ani odpłatności 50% (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż przez 30 dni).

Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi wnioskowana jest kwalifikacja połączenia brynzolamidu i tymololu do odpłatności 30%.

Projekcja przepływów w grupie 212 została oparta o uśrednione dane rynkowe (źródło IMS GlobalTrack, dane z Q3 2012) dla kilku krajów europejskich o zbliżonej charakterystyce oraz dojrzałości rynku oraz o wiedzę ekspercką oraz doświadczenie pracowników polskiego oddziału firmy Alcon w celu urealnienia tych danych oraz dostosowania ich do polskich uwarunkowań. Od strony technicznej, przepływy były modelowane jako procent obecnej sprzedaży (ilościowo) produktów uznawanych za bezpośrednich komparatorów (Azopt, Cosopt, Trusopt oraz dorzolamidy) na koniec pierwszego oraz drugiego roku po refundacji oraz przy wykorzystaniu interpolacji liniowej dla miesięcy pośrednich.

Uwaga 16

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognozy, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia - na podstawie §6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia. Wraz z wnioskiem nie przekazano dokumentu elektronicznego, który jest integralną częścią dokumentacji wnioskowej.

Komentarz: Uzupełniono.

Uwaga 17

Oszacowania, o których mowa w §6 ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognozy o których mowa w §6. ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na system ochrony zdrowia - §6. ust. 2 Rozporządzenia. W przedstawionej analizie oszacowania dokonano dla 2-letniego horyzontu czasowego, jednakże nie przedstawiono argumentacji przemawiającej, iż wybrany horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Zgodnie z definicją horyzontu czasowego właściwego dla analizy wpływu na budżet określoną w ww. Rozporządzeniu - jest to perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmująca przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (...) lub decyzji o podwyższeniu ceny (...).

Komentarz: W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji, zakładając, że będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku zmiany sposobu finansowania leku ze środków publicznych.

Ze względu na obowiązywanie decyzji refundacyjnych przez okres 2 lat, w analizie przedstawiono wyniki dla najbardziej przewidywalnego okresu, w którym założenie o niezmienności cen może być uzasadnione.

Wydłużenie horyzontu czasowego analizy przy usztywnieniu cen analizowanych leków i ewentualny wzrost udziału leku Azarga w rynku będzie skutkował jeszcze większymi niż oszacowane oszczędnościami dla budżetu płatnika. Oznacza to, że krótki horyzont czasowy analizy i wykazane oszczędności mogą być uznane za podejście konserwatywne analizy.

Uwaga 18

Oszacowań, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognozy, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane - §6. ust. 2 Rozporządzenia. Główne założenia analizy wpływu na system ochrony zdrowia oparto na danych dotyczących wielkości sprzedaży leków aktualnie refundowanych (dane historyczne), natomiast nie na danych bezpośrednio dotyczących liczby pacjentów. Ponadto, nie przedstawiono argumentacji, która tłumaczyłaby odejście od szacowania populacji innej niż wynikającej z wariantu populacyjnego.

Komentarz: Dane dotyczące liczby chorych aktualnie leczonych lekami przeciwi-jaskrowymi przedstawiono w tabeli 2, tabeli 3, tabeli 5, tabeli 6, tabeli 8 oraz w tabeli 9 w analizie wpływu na budżet.

Ponieważ nie zidentyfikowano opublikowanych przekrojowych danych epidemiologicznych wskazujących na liczbę przypadków zachorowań na jaskrę w Polsce, jedynym wiarygodnym źródłem informacji dotyczących populacji chorych na jaskrę są dane dotyczące zużycia leków w tej grupie chorych. Takie podejście wskazuje na rzeczywiste zużycie leków (pośrednio określa również liczbę pacjentów leczonych), a nie określa potencjalnego (maksymalnego) rynku, który mógłby być określony w podejściu populacyjnym. Tym samym daje lepsze podstawy do podejmowania decyzji w zakresie aktualnej alokacji środków publicznych.

Szacunkowe dane epidemiologiczne (patrz komentarz do pozycji 1 uwag do analiz) nie dają podstaw do przybliżenia aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stąd w analizie wykorzystano historyczne dane Narodowego Funduszu Zdrowia.

Uwaga 19

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie zawiera wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy - §6, ust. 5 Rozporządzenia. W przedstawionej analizie brak jest powyższych dowodów, nie zidentyfikowano także odwołań do innych analiz Wnioskodawcy gdzie częściowo przedstawiano te argumenty tj. analiza problemu decyzyjnego, analiza ekonomiczna czy analiza kliniczna.

Komentarz: Zgodnie z §6, ust. 5 Rozporządzenia: „Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.”

Dla leku Azarga® nie jest wnioskowane utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki refundacji leku Azarga® obejmują dołączenie leku do heterogenicznej grupy limitowej nr 212.2 (leki przeciwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu).

Uzasadnienie włączenia do istniejącej grupy limitowej patrz komentarz do pozycji 15 uwag do analiz (str. 29).

Aneks I

Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (tabela 7-11), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla połączenia brynzolamidu i tymololu (diagram QUOROM/PRISMA, rysunek 1) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio tabela 12).

Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia brynzolamidu i tymololu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 28.02.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	168 548
#2	Cost allocation [MH]	1 918
#3	Cost-benefit analysis [MH]	55 286
#4	Cost control [MH]	27 226
#5	Cost savings [MH]	7 930
#6	Cost of illness [MH]	15 649
#7	Cost sharing [MH]	3 376
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	168 548
#9	brinzolamide [NM]	116
#10	brinzolamide [TW]	199
#11	brinzolamide plus timolol [TW]	0
#12	brinzolamide-timolol combination [TW]	0
#13	brinzolamide hydrochloride-timolol maleate combination [TW]	0
#14	azarga [TW]	5
#15	azopt [TW]	29
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	207
#17	#8 AND #16	8

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia brinzolamidu i tymololu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 28.02.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	62 178
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	86 837
#3	'Cost of illness'/exp	13 114
#4	'Cost control'/exp	44 284
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 217
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	189 595
#7	'brinzolamide'/exp	721
#8	'brinzolamide plus timolol'/exp	32
#9	'brinzolamide'	747
#10	'brinzolamide plus timolol'	34
#11	'brinzolamide-timolol combination'	0
#12	'brinzolamide hydrochloride-timolol maleate combination'	0
#13	azarga	23
#14	azopt	241
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	750
#16	#6 AND #15	44

Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia brinzolamidu i tymololu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 28.02.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Costs and cost analysis] explode all trees	18 895
#2	MeSH descriptor: [Cost allocation] explode all trees	16
#3	MeSH descriptor: [Cost-benefit analysis] explode all trees	13 237
#4	MeSH descriptor: [Cost control] explode all trees	1 012
#5	MeSH descriptor: [Cost savings] explode all trees	757
#6	MeSH descriptor: [Cost of illness] explode all trees	1 011
#7	MeSH descriptor: [Cost sharing] explode all trees	35
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	18 895
#9	brinzolamide	89
#10	"brinzolamide-timolol combination"	0
#11	"brinzolamide plus timolol"	1
#12	"brinzolamide hydrochloride-timolol maleate combination"	0
#13	azarga	1

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	azopt	21
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	91
#16	#8 AND #15	4
#17	#15 in Clinical Trials	1
#18	#15 in Cochrane Reviews	0
#19	#15 in Other Reviews	0
#20	#15 in Technology Assessments	0
#21	#15 in Economic Evaluations	3
#22	#15 in Methods Studies	0
#23	#15 in Cochrane Groups	0

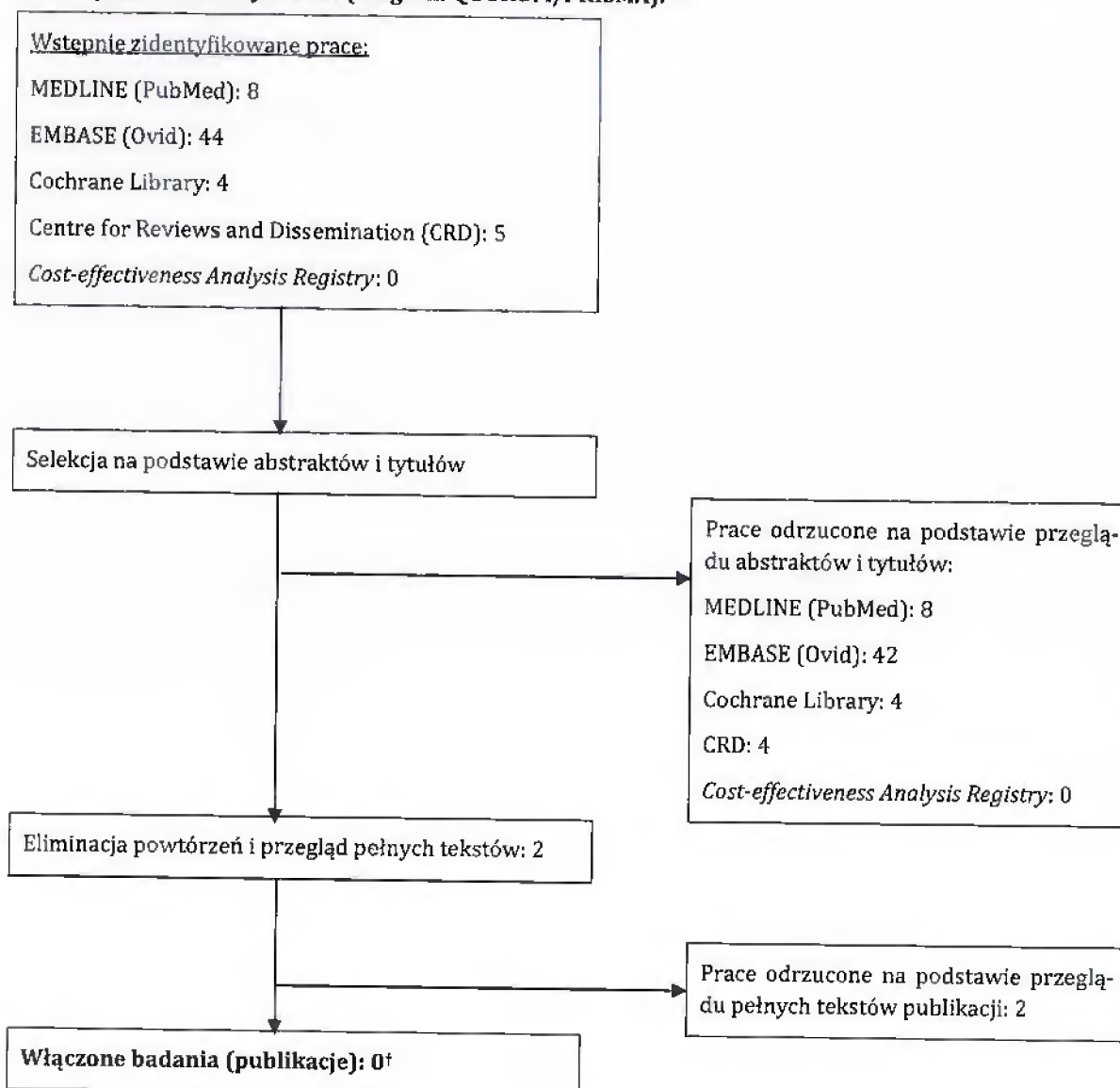
Tabela 10. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia brynzolamidu i tymololu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 28.02.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	brinzolamide	9
#2	cost*	19 403
#3	#1 AND #2	5

Tabela 11. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia brynzolamidu i tymololu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 28.02.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	brinzolamide	0

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla połączenia brynzolanidu i tymololu (diagram QUOROM/PRISMA).^{6,7}



[†] zidentyfikowano jeden abstrakt konferencyjny.

Tabela 12. Spis badań wykluczonych.

1	Rouland JF, Le Pen C, Gouveia Pinto C, Berto P, Berdeaux G. Cost-minimisation study of dorzolamide versus brinzolamide in the treatment of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: in four European countries. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2003;21(3):201-13.	brak połączenia brynzolamidu z tymololem w postaci preparatu złożonego
2	Deschaseaux-Voinet C, Lafuma A, Berdeaux G. Cost and effectiveness of brinzolamide versus dorzolamide in current practice: an analysis based on UK-GPRD data base. <i>J Med Econom</i> 2003;6:69-78.	brak połączenia brynzolamidu z tymololem w postaci preparatu złożonego

Piśmiennictwo

¹ Stanowisko nr 48/14/2009 z dnia 6 lipca 2009r. w sprawie finansowania ze środków publicznych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego www.aotm.gov.pl; Na podstawie: Czechowicz-Janicka K.: Strategia leczenia jaskry. Przewodnik lekarza 2005; 8; 31-36; Krajewska M.: Epidemiologia i czynniki ryzyka w jaskrze pierwotnej. Przewodnik lekarza 2002;5;1/2;88-89. [01.03.2013].

² Azarga: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000960/WC500029827.pdf [27.02.2013].

³ Cosopt®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Cosopt.pdf> [27.02.2013].

⁴ Azopt®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000267/WC500030367.pdf [27.02.2013].

⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 28.02.2013 r.].

⁶ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

⁷ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

⁸ Tan R. Cost-effectiveness of brinzolamide/timolol fixed combination (BTFC) versus dorzolamide/timolol fixed combination (DTFC) for patients with open angle glaucoma in Korea and Taiwan. *Value in Health* (2010) 13:7 (A563).

⁹ Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTM; kwiecień 2009). www.aotm.gov.pl [stan na 28.02.2013 r.].

¹⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf [stan na 28.02.2013 r.].