



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego**

Azarga (brynzolamid + tymolol),

kod EAN: 5909990673629

we wskazaniu: 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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-3/2013

Data ukończenia: 03 kwietnia 2013 r.

Wykaz skrótów

AAO - ang. <i>American Academy of Ophthalmology</i>
Agencja - Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOA - ang. <i>American Optometric Association</i>
AWA - analiza weryfikacyjna Agencji
B - brynzolamid
B/T - połączenie brynzolamidu i tymololu
CADTH - ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAG - (ang. <i>Closed Angle Glaucoma</i>) jaskra zamkniętego kąta
ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI - (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
COS - ang. <i>Canadian Ophthalmological Society</i>
D/T - połączenie dorzolamidu i tymololu
EGS - ang. <i>European Glaucoma Society</i>
EMA - ang. <i>European Medicines Agency</i>
FDA - ang. <i>Food and Drug Administration</i>
g - gram
HAS - fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
Inc - ang. <i>incorporation</i>
IOP - (ang. <i>intraocular pressure</i>) ciśnienie wewnątrzgałkowe
ITT - (ang. <i>intention-to-treat</i>) zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Lek - produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LogMar - ang. <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>
MD - (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
mg/ml - miligram/mililitr
mmHg - tor (milimetr słupa rtęci)
MYOC - miocyliny
n - (ang. number) liczba
NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC - ang. <i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE - ang. <i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT - (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
OAG - (ang. <i>Open Angle Glaucoma</i>) jaskra otwartego kąta
OHT - (ang. <i>Ocular Hypertension</i>) nadciśnienie oczne
OHTS - ang. <i>Ocular Hypertension Treatment Study</i>
OPTN - optineryny
P - prawdopodobieństwo
PBAC - ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PDS - (ang. <i>pigmentary dispersion syndrome</i>) syndrom rozproszonego barwnika
PES - (ang. <i>pseudoexfoliation syndrome</i>) syndrom złuszczenia
POAG - (ang. <i>Primary Open Angle Glaucoma</i>) pierwotna jaskra otwartego kąta
POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc
RCT - (ang. <i>randomised controlled trial</i>) kontrolowana próba kliniczna z randomizacją

RD - (ang. risk difference) różnica ryzyka

Rozporządzenie MZ ws. minimalnych wymagań - 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR - (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS - (ang. *Risk Sharing Scheme*) instrument dzielenia ryzyka

SMC - ang. *Scottish Medicines Consortium*

SOAG - (ang. *Secondary Open Angle Glaucoma*) wtórna jaskra otwartego kąta

T - tymolol

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL - Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji - Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

wg -według

Wytyczne - „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	39
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	39
4. Ocena analizy ekonomicznej	40
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	40
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	43
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	43
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	43
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	45
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	45
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	45
5. Ocena analizy wpływu na budżet	45

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	50
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	50
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	57
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	57
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	58
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	58
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	58
9.1. Rekomendacje kliniczne	58
9.2. Rekomendacje refundacyjne	58
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	59
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	60
11. Opinie ekspertów	61
12. Kluczowe informacje i wnioski	62
13. Źródła	67
14. Załączniki	68

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

04.02.2013
MZ-PLR-460-17794-2/KWA/13

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Azarga (brynzolamid + tymolol), 10 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673629

Wnioskowane wskazanie: 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

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■■■■■■■■■■

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Alcon Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Alcon Laboratories (UK) Ltd.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 6 lutego 2013 r. do AOTM wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia, pismo znak: MZ-PLR-460-17794-2/KWA/13 (z dnia 4 lutego 2013 roku), w przedmiocie przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla leku:

- Azarga (brynzolamid + tymolol), 10 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673629,

we wskazaniu: 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.

Wraz z wnioskiem przekazano następujące analizy:

[Redacted content]

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 20 lutego 2013 roku poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla preparatu Azarga (brynzolamid + tymolol), względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 18 marca 2013 roku do AOTM wpłynęły (częściowo) uzupełnione analizy wnioskodawcy przekazane przez MZ. Wnioskodawca nie uzupełnił następujących informacji:

- przedłożona analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości, co jest niezgodne z wymogami zawartymi w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (§ 5. ust. 1 pkt 2 oraz § 5. ust. 9 pkt 1-3 Rozporządzenia).
- przedłożona analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie zawiera przedstawienia oszacowania populacji docelowej w wariacie epidemiologicznym co jest niezgodne z wymogami zawartymi w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (§6. ust. 3 Rozporządzenia)

Wraz z uzupełnieniami przekazano następujące dokumenty:

[Redacted content]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna Azarga (brynzolamid + tymolol) jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Data i nr stanowiska /rekomendacji	Preparat	Wskazanie	Stanowisko i uzasadnienie
Stanowisko RK nr 22/2011 z dnia 28 marca 2011	Taflostan (tafluprost)	W leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania	RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, przy obecnym limicie cenowym dla prostaglandyn, tafluprostu (Taflostan) w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny. Efektywność kliniczna tafluprostu u chorych z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą z otwartym kątem przesączania jest porównywalna z efektywnością innych analogów prostaglandyn stosowanych w jaskrze. Leczenie jaskry polega na długotrwałym podawaniu do worka spojówkowego leków obniżających ciśnienie śródgałkowe. Taki sposób leczenia naraża spojówkę i śluzówki na długotrwały kontakt z konserwantem zawartym w produkcie leczniczym. Ponieważ wszystkie leki okulistyczne stosowane lokalnie w jaskrze zawierają konserwanty, rozwój nietolerancji na konserwanty bardzo utrudnia leczenie. Tafluprost jest jedynym preparatem niezawierającym konserwantu. Jego dostępność dla chorych nietolerujących konserwantów umożliwia dalsze leczenie jaskry. Jednakże wysoka cena leku, znacznie przewyższająca limit dla grupy analogów prostaglandyn, może stanowić barierę dla niektórych chorych.
Stanowisko RK nr 48/14/2009 z dnia 6.07.2009	Taflostan (tafluprost)	W leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego	RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tafluprostu (Taflostan) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego, w ramach wykazu leków refundowanych. Tafluprost jest lekiem z grupy prostaglandyn stosowanych w leczeniu jaskry, wyróżniającym się brakiem konserwantu (chlorek benza konium). U około 1/10 osób otrzymujących krople do oczu zawierające benzalkonium występują działania niepożądane uniemożliwiające kontynuację leczenia, których najprawdopodobniej można uniknąć stosując preparaty bez konserwantu. Jednakże, obecnie nie ma opublikowanych w recenzowanych czasopismach przekonujących badań efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tafluprostu. Wobec tego nie ma możliwości wiarygodnej oceny tej technologii medycznej pod kątem zasadności jej finansowania ze środków publicznych.
Uchwała RK nr 40/11/2008 z dnia 6.08.2008	DuoTrav (trawoprost + tymolol)	W obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków β -adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn	RK rekomenduje MZ umieszczenie na liście leków refundowanych z 30% odpłatnością leków złożonych stosowanych w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego zawierających prostaglandynę lub prostanoid znajdujący się obecnie na liście leków refundowanych i tymolol, przy założeniu, że limit refundacyjny będzie niższy niż limit obecnie przyjęty dla prostaglandyn i prostanoidów stosowanych w kroplach do oczu.

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicje

Istotą jaskry (ang. *glaucoma*) jest swoista, postępująca neuropatia nerwu wzrokowego. Cechą charakterystyczną jaskry są zmiany w morfologii tarczy nerwu wzrokowego i towarzyszące im ubytki w polu widzenia, które w naturalnym rozwoju choroby prowadzą do nieodwracalnej ślepoty.

[Niżankowska 2008]

Jaskra otwartego kąta przesączenia (ang. *Open Angle Glaucoma*, OAG) powstaje w wyniku zaburzenia przepływu cieczy wodnistej i w konsekwencji wzrostu ciśnienia w zamkniętej przestrzeni gałki ocznej. W przypadku jaskry otwartego kąta przesączenia, ciecz wodnista ma otwarty dostęp do szczytu kąta, w którym znajdują się beleczkowe „filtry”. Filtry te jednak są zwężone lub „zamulone” powodując w ten sposób opór odpływu.

[<http://www.jaskra.org.pl/> data dostępu: 27.03.2013]

Nadciśnienie oczne (ang. *Ocular Hypertension*, OHT) jest to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *Intraocular Pressure*, IOP), bez objawów neuropatii jaskrowej. Oznacza to, że ciśnienie wynosi między 21, a 30 mmHg, bez leczenia, z normalnym polem widzenia, tarczą nerwu wzrokowego, warstwą włókien nerwowych siatkówki i bez czynników ryzyka. Nadciśnienie oczne w zależności od poziomu IOP i innych czynników usposabiających, może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry.

[EMA_EPAR_2008, Niżankowska 2007, Niżankowska 2005]

Epidemiologia

W 2005 roku opublikowane zostały prognozy dotyczące liczby osób chorych na jaskrę w 2010 i 2020 r. na świecie. Prognozy mówiły o 60,5 mln ludzi z jaskrą w 2010 r. i 79,6 mln ludzi chorych na jaskrę w 2020 r. Na jaskrę otwartego kąta przesączenia choruje około 2% populacji. Szacuje się, że w USA na jaskrę otwartego kąta przesączenia choruje 2,22 mln Amerykanów, z czego przynajmniej połowa jest niezdiagnozowana. Eksperci z amerykańskiego *National Eye Institute* szacują, że około 4-8% Amerykanów powyżej 40 roku życia posiada OHT.

Według ekspertów klinicznych do których Agencja zwróciła się w celu uzyskania opinii, w Polsce jest ok. 200 tys. chorych na jaskrę, a zagrożonych rozwojem tej choroby jest ok. 600 tys. Co roku diagnozuje się około 10 000 osób z nowo rozpoznaną jaskrą otwartego kąta przesączenia lub nadciśnieniem ocznym.

[Opinia przekazana przez ekspertów do Agencji, Qigley 2006, American Optometric Association 2011]

Etiologia i patogeneza

Terminem jaskra określana jest heterogenna grupa chorób o różnej etiologii i patofizjologii. Bez względu na to czy jaskra została wywołana przez czynniki pierwotne czy wtórne zawsze końcowym rezultatem jest dysfunkcja i śmierć komórek zwojowych siatkówki i nerwu wzrokowego. Za zmiany w nerwie wzrokowym odpowiada apoptoza komórek, nekroza oraz niedostateczne ukrwienie nerwu.

Jaskra pierwotna oznacza, że nie jest ona wynikiem żadnej innej choroby – w przeciwieństwie do jaskry wtórnej. Pierwotna jaskra otwartego kąta przesączenia (ang. *Primary Open Angle Glaucoma*, POAG) jest chorobą uwarunkowaną między innymi genetycznie. Około 5% zachorowań związanych jest z mutacjami jednogennymi. Mutacje w genach: miocyliny (MYOC) i optineryny (OPTN) są w wysokim stopniu związane z wystąpieniem jaskry. Uszkodzone białko miocylina jest toksyczne dla komórek siateczki beleczkowej odpowiedzialnych za przesączenie w oku. Z kolei zmutowane białko optineryna prowadzi do apoptozy komórek zwojowych siatkówki. Pozostałe przypadki POAG są prawdopodobnie uwarunkowane przez kompleks genów i wiele, nie do końca poznanych, czynników środowiskowych.

Wtórna jaskra otwartego kąta przesączenia (ang. *Secondary Open Angle Glaucoma*, SOAG) polega na mechanicznym blokowaniu różnymi substancjami odpływu cieczy wodnistej przez komórki siateczki beleczkowej, powodując wzrost IOP. Tego typu substancje to pigment, złuszczający się materiał biologiczny lub czerwone ciała krwi. Przyczyną SOAG może też być zaburzona struktura i/lub funkcja komórek siateczki beleczkowej wywołana urazem, nowotworem, zapaleniem lub niedokrwieniem. W rozwoju jaskry wtórnej duże znaczenie ma występowanie dwóch syndromów: syndrom rozproszonego barwnika - *pigmentary dispersion syndrome* (PDS) i syndrom złuszczenia - *pseudoexfoliation syndrome* (PES).

Etiologia nadciśnienia ocznego nie jest do końca poznana.

[European Glaucoma Society 2008, American Optometric Association 2011, Fingert 2011, Agarwal 2009]

Klasyfikacja

Jaskra w populacji osób dorosłych dzielona jest na dwa podstawowe typy: jaskra zamkniętego kąta (ang. *Closed Angle Glaucoma*, CAG) oraz jaskra otwartego kąta (ang. *Open Angle Glaucoma*, OAG). Jaskrę otwartego kąta ze względu na przyczynę powstania dzieli się na:

1. pierwotną (ang. *Primary*, POAG) – jest to przewlekła wolno postępująca neuropatia nerwu wzrokowego z charakterystycznymi cechami uszkodzenia anatomicznego i czynnościowego. POAG obejmuje oboje oczu, jednak często stopień uszkodzenia nerwu wzrokowego jest w nich różny;
2. wtórną (ang. *Secondary*, SOAG) – poprzez zaburzenie hydrodynamiki oka na skutek innych chorób dochodzi do wzrostu IOP i w konsekwencji do neuropatii.

[Niżankowska 2007]

Nadciśnienie oczne

Zespół badawczy, prowadzący badanie nad terapią nadciśnienia ocznego (ang. *Ocular Hypertension Treatment Study*, OHTS) finansowane przez amerykański National Eye Institute, wyszczególnia wysokie, umiarkowane i niskie ryzyko stopnie zagrożenia rozwoju neuropatii jaskrowej u osób z nadciśnieniem ocznym.

[Niżankowska 2007]

Obraz kliniczny

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w przypadku jaskry otwartego kąta przesączenia jest stopniowy i często trwa latami. Ze względu na brak gwałtownego wzrostu ciśnienia ten typ jaskry nie powoduje bólu, a pierwsze objawy pojawiają się dopiero, gdy dochodzi do niemal całkowitego uszkodzenia nerwu. Do objawów przedmiotowych należy zaliczyć poszerzone wnęki w tarczy nerwu wzrokowego oraz wybroczyny na tarczy. Również w przypadku nadciśnienia ocznego przebieg jest bezobjawowy.

[<http://www.jaskra.org.pl/> data dostępu: 27.03.2013]

Diagnostyka

Rozpoznanie jaskry dokonuje się poprzez stwierdzenie specyficznych dla jaskry, postępujących zmian w obszarze tarczy nerwu wzrokowego oraz postępujących ubytków w polu widzenia odpowiadających cechom morfologicznym zaniku tarczy nerwu wzrokowego. Podwyższone IOP, które dotychczas było uznawane za objaw patognomiczny i stanowiło warunek rozpoznania jaskry, w rzeczywistości jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry. Oznacza to, że pacjent chory na jaskrę może mieć IOP w granicach normy statystycznej oraz to, iż ludzie z podwyższonym IOP nie muszą koniecznie chorować na jaskrę. Docelowy poziom IOP, przy którym należy spodziewać się zahamowania postępu jaskry ustalany jest poprzez analizę wyników badania perymetrycznego oraz wyników metod obrazowania. Komputerowe badanie perymetryczne wykrywa zakres i głębokość uszkodzenia czynnościowego, natomiast metody obrazowania warstwy włókien nerwowych siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego określają stan zaawansowania jaskry.

[Niżankowska 2007]

Najważniejsze badania diagnostyczne w kierunku jaskry:

- badanie IOP (tonometria), służy również do rozpoznania nadciśnienia ocznego,
- badanie dna oka - kształtu i barwy tarczy nerwu wzrokowego (oftalmoskopia),
- badanie pola widzenia (perymetria statyczna),
- badanie kąta przesączenia (gonioskopia),
- badanie grubości rogówki (pachymetria),

[<http://www.glaucoma.org/glaucoma/diagnostic-tests.php> data dostępu: 27.03.2013]

Rozpoznanie poszczególnych typów jaskry

Przy rozpoznaniu typu jaskry, brane są pod uwagę takie cechy jak: wywiad, wiek chorego, obraz przedniego odcinka oka w biomikroskopie, osadzenie gałek ocznych oraz gonioskopię i typ kąta przesączenia wg Spaetha. W jaskrze stwierdzenie występowania prawidłowego kąta przesączenia oznacza rozpoznanie jaskry pierwotnej otwartego kąta (POAG), natomiast rozpoznanie szerokiego kąta przesączenia z patologiczną strukturą świadczy o występowaniu jaskry wtórnej otwartego kąta (SOAG).

[Niżankowska 2005]

Leczenie i cele leczenia

W leczeniu jaskry dąży się do zahamowania postępującego procesu neuropatii. Jedynym poznanym czynnikiem ryzyka, na który można oddziaływać jest poziom IOP. Do strategii leczenia neuropatii jaskrowej należy zaliczyć: obniżenie i stabilizację IOP, poprawę i stabilizację przepływu ocznego oraz neuroprotekcję (ochrona komórek nerwowych).

Jaskrę otwartego kąta przesączania można leczyć poprzez zastosowanie:

1. Leczenia farmakologicznego, przy użyciu następujących produktów leczniczych:
 - Prostaglandyny – wpływające na odpływ cieczy wodnistej drogą niekonwencjonalną.
 - Agoniści receptorów adrenergicznych – zmniejszające produkcję cieczy wodnistej oraz ułatwiają jej odpływ. Stosowanie tych produktów leczniczych zalecane jest wyłącznie w jaskrze otwartego kąta przesączania.
 - Beta-blokery, czyli antagoniści receptorów adrenergicznych, wpływające na produkcję cieczy wodnistej i jej odpływ.
 - Inhibitory anhidrazy węglanowej, wpływające na obniżenie IOP poprzez uniemożliwianie produkcji cieczy wodnistej.
 - Parasympatykomimetyki.
 - Preparaty złożone, które stosowane są w neuropatii średnio lub bardzo zaawansowanej, gdy monoterapia nie jest wystarczająco skuteczna. Lekami stosowanymi w ramach politerapii są: beta-blokery w połączeniu z miotykami lub **beta-blokery wraz z inhibitorami anhidrazy węglanowej**.
2. Leczenia laserem, które przy jaskrze otwartego kąta przesączania ma ograniczoną skuteczność.
3. Zabiegi chirurgiczne stosowane są, gdy leczenie farmakologiczne i leczenie laserem nie okaże się wystarczająco skuteczne w zmniejszeniu IOP.

Każdy z ww. sposobów w zależności od decyzji lekarza, uwarunkowanej stanem zdrowia pacjenta, może zostać zastosowany na dowolnym etapie leczenia.

[Niżankowska 2008, , European Glaucoma Society 2008, <http://www.jaskra.org.pl/> data dostępu: 27.03.2013]

Nadciśnienie oczne

Zgodnie z ogólnymi zaleceniami zespołu badawczego OHTS osoby, które zostały zakwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka rozwoju neuropatii jaskrowej, powinny być poddawane leczeniu hipotonizującemu z wyjściowym założeniem redukcji IOP o 20%. Osoby z umiarkowanym i niskim ryzykiem nie powinny być poddawane leczeniu, jednak należy przeprowadzać u takich osób regularne badania kontrolne.

[Niżankowska 2007]

Przebieg naturalny i rokowanie

Jaskra to choroba przewlekła, postępująca i nieuleczalna. Leczenie jaskry ma na celu zahamowanie postępu choroby, bez możliwości usunięcia powstałych zmian. Terapię należy kontynuować przez całe życie pacjenta, ponieważ nieleczona jaskra może prowadzić do całkowitej ślepoty. Nadciśnienie oczne jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry, jednak u części osób z OHT, nigdy nie dochodzi do rozwoju jaskry.

Koncepcja rozwoju neuropatii jaskrowej Weinreba z 2004 r. wyróżnia trzy stadia choroby:

Stadium I (trwa 25% cyklu) – następuje początek apoptozy komórki zwojowej siatkówki i rozpoczęcie zmiany w warstwie włókien nerwowych. Stadium to jest obecnie niewykrywalne.

Stadium II (trwa 50% cyklu) – na początku stadium nie notuje się objawów, jednak pod koniec trwania cyklu jest możliwość stwierdzenia zmiany grubości włókien nerwowych, a czasami odnotowywane są początkowe zmiany w polu widzenia. Jest to etap, na którym zdiagnozowanie choroby pozwala na wstrzymanie jej postępu.

Stadium III (trwające pozostałe 25% cyklu) – na tym etapie najczęściej dochodzi do rozpoznania choroby, jednak przeważnie – pomimo intensywnego leczenia – nie da się zatrzymać postępującego procesu degeneracyjnego, który prowadzi do ślepoty.

[Czechowicz-Janicka 2005]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Azarga, krople do oczu, zawiesina, 1 butelka 5 ml; EAN13 - 590999067362
Substancja czynna	Brynzolamid+ Tymolol
Droga podania	do stosowania miejscowego do oka
Mechanizm działania	<p>Produkt Azarga zawiera dwie substancje czynne: brynzolamid i maleinian tymololu. Te dwa składniki zmniejszają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang.: IOP) poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, za pośrednictwem różnych mechanizmów działania. Połączony efekt działania obu substancji czynnych powoduje dodatkowe zmniejszenie IOP w porównaniu z leczeniem przy pomocy każdej z nich stosowanej osobno.</p> <p>Brynzolamid jest silnym inhibitorem ludzkiej anhidrazy węglanowej II (ang.: CA-II), izoenzymu przeważającego w oku. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, przypuszczalnie poprzez spowolnienie wytwarzania jonów wodorowęglanowych i w następstwie tego zmniejszenie transportu sodu i płynów.</p> <p>Tymolol jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na serce i działania stabilizującego błony komórkowe. Badania tonograficzne i fluorofotometryczne prowadzone u człowieka wskazują, że główne działanie tymololu jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej oraz niewielkim zwiększeniem jej odpływu.</p>

Źródło: ChPL Azarga

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	25.11.2008 r.
Wnioskowane wskazanie	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
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecaną dawką jest jedna kropla, podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • Nadwrażliwość na inne leki beta-adrenolityczne. • Nadwrażliwość na sulfonamidy. • Choroby dróg oddechowych z nadreaktywnością, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka obturacyjna choroba płuc. • Bradykardia zatokowa, zespół chorej zatoki, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia nieleczonego stymulatorem serca. Jawną niewydolność serca, wstrząs kardiogeny. • Ciężki alergiczny nieżyt nosa. • Kwasica hiperchloremiczna. • Ciężkie upośledzenie czynności nerek.
Lek sierocy	Nie

Źródło: ChPL Azarga

Produkt leczniczy Azarga nie posiada rejestracji FDA (informacja aktualna na dzień 03.04.2013).

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia jaskry.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska, Europa	Nie dotyczy	Nie zidentyfikowano polskich wytycznych postępowania klinicznego na temat leczenia jaskry.
USA, Ameryka Północna	American Optometric Association (AOA), 2011	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Wytyczne AOA dotyczą opieki nad pacjentami z jaskrą otwartego kąta przesączania (OAG).</p> <p><u>Monoterapia</u> W ramach terapii farmakologicznej, jaskry otwartego kąta, znajduje zastosowanie następujące 5 grup leków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analogi prostaglandyn: trawoprost, latanoprost, bimatoprost. 2. Agoniści receptorów α-2-adrenergicznych, zarówno nieselektywni: epinefryna, dipiwefryna, jak i selektywni: brymonidyna i aprakolonidyna. 3. Beta-blokery: <ul style="list-style-type: none"> • nieselektywne: kartelol, lewobunolol, metypranolol, tymolol, • selektywny betaksolol. 4. Inhibitory anhidrazy węglanowej, stosowane zarówno systemowo: acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid i miejscowo: dorzolamid, brynzolamid. 5. Agoniści receptorów cholinergicznym – miotyki: pilokarpina i karbachol. <p><u>Leczenie skojarzone</u> Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania terapii lekami złożonymi: połączenia dorzolamid/tymolol i brymonidyna/tymolol. W wytycznych wskazano, że stosowanie leku brynzolamid dwa razy dziennie w skojarzeniu z tymolelem przynosi efekty addytywne. Z treści wytycznych nie wynika wprost czy opisywany jest jeden produkt leczniczy zawierający w swoim składzie dwie substancje czynne czy może są to dwa produkty lecznicze jednoskładnikowe.</p>
USA, Ameryka Północna	American Academy of Ophthalmology (AAO), 2010	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Wytyczne AAO poświęcone są jaskrze pierwotnej otwartego kąta przesączania (POAG).</p> <p><u>Monoterapia</u> Wytyczne wymieniają te same 5 grup leków stosowane w ramach farmakoterapii, co wytyczne AOA z 2011 r.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> W przypadku niez uzyskania wystarczającego obniżenia IOP przy zastosowaniu monoterapii, zalecane jest leczenie skojarzone, zarówno poprzez dodanie kolejnego leku, jak i stosowanie preparatu złożonego. Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania połączenia brynzolamidu z tymolelem.</p>
Australia	National Health and Medical Research Council (NHMRC), 2010	<p><u>Tematyka wytycznych</u> W 2010 roku NHMRC opublikowało wytyczne dotyczące skriningu, rokowania, diagnozy, leczenia i zapobiegania jaskrze. Produkty lecznicze dostępne w Australii w ramach leczenia jaskry.</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn np. latanoprost, • beta-blokery nieselektywne (np. tymolol) i selektywny betaksolol, <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki złożone: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Combigan - brymonidyna/tymolol, ▪ Cosopt - dorzolamid/tymolol, ▪ DuoTrav - trawoprost/tymolol,

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

		<ul style="list-style-type: none"> ▪Xalacom - latanoprost/tymolol. • agoniści receptorów α-2-adrenergicznych <ul style="list-style-type: none"> ▪brymonidyna, ▪apraklonidyna. • inhibitory anhidrazy węglanowej stosowane miejscowo: <ul style="list-style-type: none"> ▪dorzolamid, ▪brynzolamid. <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor anhidrazy węglanowej stosowany systemowo - acetazolamid • środki cholinergiczne (miotyki) np. karbachol <p>Wytyczne nie omawiają zastosowania połączenia brynzolamidu z tymoleolem.</p>
<p>Wielka Brytania, Europa</p>	<p><i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009</i></p>	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Tematem wytycznych NICE z 2009 r. była diagnostyka i leczenie przewlekłej jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego.</p> <p><u>Monoterapia</u> W wytycznych zawarte są informacje o stosowaniu w ramach leczenia jaskry otwartego kąta przesączania (OAG) lub nadciśnienia ocznego (OHT) leków z pięciu grup: pochodnych prostaglandyn, beta-blokerów, inhibitorów anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyków oraz miotyków. W przypadku terapii farmakologicznej najczęściej stosuje się leki podawane miejscowo. Lekiem pierwszego wyboru w przypadku leczenia OAG są analogi prostaglandyn, natomiast w przypadku leczenia OHT w pierwszej linii stosują się oprócz nich również beta-blokery.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> W przypadku, gdy aktualnie stosowana terapia (farmakologiczna lub chirurgiczna) nie osiąga wystarczającego obniżenia IOP (zapobiegającego progresji utraty wzroku) zalecane jest alternatywne leczenie farmakologiczne, za pomocą: analogów prostaglandyn, beta-blokerów, inhibitorów anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyków lub więcej niż jednego produktu leczniczego stosowanego jednocześnie. Jeżeli pacjent z OAG nie decyduje się na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego lub istnieją przeciwwskazania do przeprowadzenia takiego zabiegu, wówczas również wskazane jest zastosowanie jednej z wyżej wymienionych terapii farmakologicznych.</p> <p>Jako dostępne preparaty złożone wytyczne wymieniają kombinacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bimatoprost/tymolol, • latanoprost/tymolol, • trawoprost/tymolol, • brymonidyna/tymolol, • dorzolamid/tymolol, <p>Wytyczne wskazują, iż przewagą leczenia preparatem złożonym nad leczeniem dwoma środkami równocześnie jest wygodniejszy sposób dawkowania oraz możliwe niższe koszty. Natomiast wadą takiego leczenia jest ograniczona możliwość wpływania na stężenie konkretnej substancji czynnej w preparacie oraz brak możliwości podania konkretnej substancji czynnej o danej porze dnia. Podanie leku złożonego nie musi zawsze zapewniać takiej samej skuteczności, co właściwe użycie substancji podawanych indywidualnie, a działania niepożądane wynikające ze zwiększonej dawki tymololu mogą być częstsze. W wytycznych nie wymieniono kombinacji leków brynzolamid/tymolol.</p>

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

<p>Kanada, Ameryka Północna</p>	<p><i>Canadian Ophthalmological Society (COS), 2009</i></p>	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Wytyczne COS opisują leczenie jaskry u dorosłych.</p> <p><u>Monoterapia</u> Produkty lecznicze stosowane w ramach leczenia jaskry należą do 5 grup (patrz wytyczne AOA z 2011 r.) Najczęstszymi lekami stosowanymi przy rozpoczęciu leczenia są analogi prostaglandyn.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> W celu osiągnięcia pożądanego poziomu IOP, może być niezbędne stosowanie leczenia skojarzonego, jednak liczba podawanych preparatów oraz częstość aplikacji powinny być jak najmniejsze, aby dodatkowo nie pogarszać jakości życia chorego oraz zwiększyć szansę na stosowanie się przez pacjenta do zalecanego schematu leczenia. Wytyczne podkreślają, że rozwiązaniem tego problemu mogą być leki złożone, zawierające więcej niż jedną substancję czynną. W wytycznych COS brak jest odniesienia do połączenia brynzolamidu z tymololem.</p>
<p>Europa</p>	<p><i>European Glaucoma Society (EGS), 2008</i></p>	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia jaskry, przy czym poszczególne typy jaskry, w tym jaskra otwartego kąta przesączania, są omawiane w kolejnych rozdziałach.</p> <p><u>Monoterapia</u> W ramach monoterapii, w zależności od poszczególnych przypadków, w pierwszej linii leczenia stosuje się jeden z następujących produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • agoniści receptorów α-2-adrenergicznych, • beta-blokery, • inhibitory anhidrazy węglanowej, • prostaglandyny i prostamidy. <p>W przypadku nieskuteczności pierwszej linii leczenia lub związanych z nią działań niepożądanych, należy zastosować adrenergiczną, cholinergiczną guanetydynę lub inny, wybrany lek. W wytycznych wymieniono również leki osmotyczne (glicerol i mannitol) oraz parasympatykomimetyki. W wypadku nadciśnienia ocznego (OHT) niewielki wzrost IOP nie jest wystarczającym powodem do rozpoczęcia leczenia, natomiast wdrożenie terapii należy rozważyć u pacjentów z powtarzalnym pomiarem w górnych granicach przedziału 20-30 mmHg.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> Po nieskuteczności co najmniej dwóch monoterapii należy rozważyć możliwość wprowadzenia leczenia skojarzonego, które może polegać zarówno na stosowaniu dwóch leków jednocześnie lub – bardziej zalecanym – stosowaniu preparatu złożonego. Wytyczne wymieniają następujące kombinacje leków tworzące lek złożony:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bimatoprost/tymolol, • latanoprost/tymolol, • trawoprost/tymolol, • brymonidyna/tymolol, • dorzolamid/tymolol, • pilokarpina/tymolol, • pilokarpina/metypranolol, • pilokarpina/karteolol. <p>W publikacji zawarta jest informacja, że w 2008 r. został złożony wniosek o zatwierdzenie leku Azarga (brynzolamid/tymolol).</p>

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

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: 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 opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	<p>Alternatywą w leczeniu zachowawczym jaskry dla kropli dwuskładnikowych takich jak Azarga jest leczenie innymi kroplami jedno- lub dwuskładnikowymi. Inne sposoby postępowania obejmują leczenie zabiegowe – laserowe lub chirurgiczne.</p>	<p>Stosowanie Azargi nie zastąpi innych metod leczenia jaskry, ale rozszerzy możliwości terapeutyczne i wybór stosowanych kropli.</p>	<p>Nie znam cen wszystkich leków przeciwjaskrowych w postaci kropli. Nie potrafię odpowiedzieć na tak zadane pytanie, tym bardziej, że dobór tych leków jest bardzo indywidualny, zależy od postaci jaskry, tolerancji leku i skuteczności jego działania.</p>	<p>Kroplami uważanymi za najskuteczniejsze w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego w jaskrze otwartego kąta są analogi prostaglandyn (np. Xalatan, Travatan) i leki złożone z nich oraz beta-blokerów (np. Xalacom, Duotrav).</p>	<p>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego zalecają stosownie monoterapii analogami prostaglandyn oraz stosowanie leków złożonych (analog prostaglandyn + beta-bloker lub inhibitor anhidrozy węglanowej + beta – bloker).</p>
[REDAKTOWANE]	<p>Dla danego wskazania obecnie w Polsce stosowane są następujące rozwiązania terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapie dwoma oddzielnie podawanymi lekami (jeśli nie ma przeciwwskazań dla beta-blokerów i sulfonamidów): dorzolamid + tymolol, brynzolamid + tymolol, analog prostaglandyny (bimatoprost, latanoprost, trawoprost) + tymolol; ▪ terapie innymi preparatami złożonymi: dorzolamid/tymolol; brymonidyna/tymolol; analog prostaglandyny/tymolol ▪ zabiegi laserowe (ALT, SLRT, IL-YAG) ▪ zabiegi chirurgiczne (trabekulektomia, sklerektomia, kanalooplastyka, etc)". 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ terapie dwoma oddzielnie podawanymi lekami (jeśli nie ma przeciwwskazań dla beta-blokerów i sulfonamidów); dorzolamid + tymolol, brymonidyna +tymolol, analog prostaglandyny (bimatoprost, latanoprost, trawoprost) + tymolol; ▪ terapie innymi preparatami złożonymi: dorzolamid/tymolol; brymonidyna/tymolol; analog PG/tymolol 	<p>Terapia złożonymi (refundowanymi) lekami generycznymi: dorzolamid + tymolol.</p>	<p>Preparaty łączone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogii prostaglandyn + tymolol ▪ inhibitory anhidrozy węglanowej + tymolol <p>(Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego - III Edycja, 2009)</p> <p>European Glaucoma Society: Terminology and guidelines for glaucoma.3rd edition. 2009.</p>	<p>Preparaty łączone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogii prostaglandyn + tymolol ▪ inhibitory anhidrozy węglanowej + tymolol <p>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego - III Edycja, 2009)</p> <p>European Glaucoma Society: Terminology and guidelines for glaucoma.3rd edition. 2009.</p>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obserwacja - u 90-95% pacjentów z nadciśnieniem ocznym ▪ leczenie zachowawcze - leki miejscowe lub ogólnie podawane - ok. 95% pacjentów z jaskrą otwartego kąta i ok. 5–10% pacjentów z nadciśnieniem ocznym ▪ leczenie laserowe - ok. 1 -2% pacjentów z jaskrą otwartego kąta ▪ leczenie operacyjne- ok. 5% pacjentów z jaskrą otwartego kąta <p>Często leczenie miejscowe jest stosowane pomimo wdrożenia leczenia laserowego lub chirurgicznego w przypadku jaskry</p>	<p>żadna technologia medyczna nie zostanie zastąpiona w przypadku! wprowadzenia na polski rynek refundacji na lek Azarga</p>	<p>w obserwacji długoterminowej najtańszą technologią terapeutyczną jest leczenie operacyjne</p>	<p>Najskuteczniejszą opcją terapeutyczną jest leczenie operacyjne oraz leczenie miejscowe.</p> <p>Z leków miejscowo stosowanych najskuteczniejsze są leki z grupy prostaglandyn. Wszystkie leki z grupy prostaglandyn są objęte refundacją na polskim rynku. Obniżają one ciśnienie wewnątrzgałkowe o około 30%. czyli dużo skuteczniej niż leki z innych grup obniżających</p>	<p>Technologią rekomendowaną (w zależności od stanu klinicznego pacjenta) jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwacja w przypadku nadciśnienia ocznego - leczenie zachowawcze miejscowe w przypadku jaskry otwartego kąta - leczenie laserowe miejscowe w przypadku jaskry otwartego kąta - leczenie operacyjne w przypadku jaskry otwartego kąta

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


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	otwartego kąta.			ciśnienie wewnątrzgałkowe. Na polskim rynku istnieją również leki złożone (również objęte refundacją) będące połączeniem prostaglandyny i tymololu, które jeszcze efektywniej obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe.	Wytyczne: Terminology and Guidelines for Glaucoma 3rd Edition, opracowane przez Europejskie Towarzystwo Jaskrowe
	<p>Technologie medyczne stosowane w Polsce celem obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie farmakologiczne : monoterapia (np. betablokery, analogii prostaglandyn, inhibitory anhidrazy węglanowej itd.) - ok. 15% chorych na jaskrę. ▪ leczenie farmakologiczne: terapia dworna oddzielnie podawanymi lekami - ok. 25 % chorych ▪ leczenie farmakologiczne: terapia preparatami złożonymi (brynzolamid/tymolol, brimonidyna/tymolol, latanoprost/tymolol itd.) ok. 25 % chorych ▪ zabiegi laserem (SLT, ALT, YAG) ok. 15 % chorych ▪ zabiegi chirurgiczne (trabekulektomia, iridotomia, kanalooplastyka itd.) ok. 20 % chorych 	<p>Zastąpieniu mogą ulec takie technologie medyczne jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia dwoma oddzielnie podawanymi lekami, ▪ terapia preparatami złożonymi. 	Brak odpowiedzi	<p>Preparaty złożone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogii prostaglandyn + tymolol ▪ inhibitory anhidrazy węglanowej + tymolol (Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego, wyd. III, 2009) 	<p>Preparaty złożone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogii prostaglandyn + tymolol ▪ inhibitory anhidrazy węglanowej + tymolol (Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego, wyd. III, 2009)

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu - jaskra

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakow.	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detali cz.	Wysokość limitu finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
211.0, Leki przeciwjaskrowe - parasympatikomimetyki - pilokarpina										
Pilocarpinum	Pilocarpinum WZF 2%, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	10 ml (2x5 ml)	5909990237524	6,06	6,42	8,84	8,84	Jaskra	30%	2,65
212.2, Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrennergiczne do stosowania do oczu										

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

Brimonidinum	Alphagan, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml	5909990865024	27	28,62	35,24	34,1	Jaskra	ryczałt	4,34
Brimonidinum	Biprolast, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but.)	5909990874194	22,68	24,04	30,66	30,66	Jaskra	ryczałt	3,2
Brimonidinum	Briglau PPH, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but.)	5909990974641	22,68	24,04	30,66	30,66	Jaskra	ryczałt	3,2
Brimonidinum	Brimoteva, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	1 but. a 5ml	5909990727063	22,68	24,04	30,66	30,66	Jaskra	ryczałt	3,2
Brimonidinum	Luxfen, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but.)	5909990677733	23,92	25,36	31,98	31,98	Jaskra	ryczałt	3,2
Brimonidinum + Timololum	Combigan, krople do oczu, roztwór złożony, 2+5 mg/ml	5 ml	5909990570546	32,55	34,5	41,12	34,1	Jaskra	ryczałt	10,22
Brinzolamidum	Azopt, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml	5 ml (but.)	5909990869114	37,13	39,36	45,98	34,1	Jaskra	ryczałt	15,08
Dorzolamidum	Adolamid , krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	5 ml (but.)	5909990851430	21,06	22,32	27,49	22,73	Jaskra	ryczałt	7,96
Dorzolamidum	Dorzolamid Teva, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	5 ml (but.)	5909990695744	17,17	18,2	23,36	22,73	Jaskra	ryczałt	3,83
Dorzolamidum	Dorzostill, krople do oczu, 20 mg/ml	5 ml	5909990795284	16,74	17,74	22,91	22,73	Jaskra	ryczałt	3,38
Dorzolamidum	Dropzol, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	5 ml (but.)	5909990838325	16,49	17,48	22,65	22,65	Jaskra	ryczałt	3,2
Dorzolamidum	Nodom, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but. a 5ml	5909990942855	17,17	18,2	23,36	22,73	Jaskra	ryczałt	3,83
Dorzolamidum	Oftidor, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	5 ml (but.)	5909990849741	22,57	23,92	29,09	22,73	Jaskra	ryczałt	9,56
Dorzolamidum	Rozalin, krople do oczu, 20 mg/ml	5 ml (but.)	5909990643929	25,92	27,48	32,64	22,73	Jaskra	ryczałt	13,11
Dorzolamidum	Trusopt, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	5 ml (but.)	5909990661329	35,64	37,78	42,94	22,73	Jaskra	ryczałt	23,41
Dorzolamidum + Timololum	Cosopt, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	5 ml (but.)	5909990442423	35,64	37,78	44,4	34,1	Jaskra	ryczałt	13,5
Dorzolamidum + Timololum	Dotiteva, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but. a 5ml	5909990799343	20,52	21,75	28,37	28,37	Jaskra	ryczałt	3,2
Dorzolamidum + Timololum	Oftidorix, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	5 ml	5909990866144	19,44	20,61	27,23	27,23	Jaskra	ryczałt	3,2
Dorzolamidum + Timololum	Rozacom, krople do oczu, 20+5 mg/ml	5 ml (but.)	5909990746705	25,92	27,48	34,1	34,1	Jaskra	ryczałt	3,2
Dorzolamidum + Timololum	Tymolamid , krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	5 ml (but.)	5909990864225	21,06	22,32	28,94	28,94	Jaskra	ryczałt	3,2
213.0, Leki przeciwjaskrowe - beta-adrenolityki do stosowania do oczu										
Betaxololum	Betoptic S, krople do oczu, zawiesina, 2,5 mg/ml	5 ml	5909990186518	12,84	13,61	15	4,87	Jaskra	30%	11,59
Betaxololum	Betoptic S, krople do oczu, zawiesina, 2,5 mg/ml	10 ml	5909990186525	21,75	23,06	25,64	9,74	Jaskra	30%	18,82
Betaxololum	Opt betol 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml	5 ml (but.)	5909990925513	6,33	6,71	8,1	4,87	Jaskra	30%	4,69
Timololum	Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml	1 fl.a 5 ml	5909990187713	4,91	5,2	6,59	4,87	Jaskra	30%	3,18
Timololum	Oftensin, krople do oczu, roztwór, 2,5 mg/ ml	5 ml(flakon)	5909990073610	3,49	3,7	5,1	4,87	Jaskra	30%	1,69
Timololum	Oftensin, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ ml	1 fl.a 5 ml	5909990073719	3,28	3,48	4,87	4,87	Jaskra	30%	1,46
214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone										
Bimatoprostum	Lumigan, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 but.a 3 ml	5909990008469	45,36	48,08	56,94	52,93	Jaskra	ryczałt	7,21
Bimatoprostum + Timololum	Ganfort, krople do oczu, roztwór, 0,3+5 mg/ml	1 but.a 3 ml	5909990574315	51,51	54,6	63,46	52,93	Jaskra	ryczałt	13,73
Latanoprostum	Apo-Lataprox, krople do oczu, roztwór, 50 mcg/ml	2,5 ml	5909990859177	30,24	32,05	40,39	40,39	Jaskra	ryczałt	3,2
Latanoprostum	Arulatan, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml	2,5ml (0,005%)	5909990841943	24,84	26,33	34,67	34,67	Jaskra	ryczałt	3,2

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

Latanoprostum	Latalux, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml	1 but. a 2,5 ml	5909990813582	29,7	31,48	39,82	39,82	Jaskra	ryczałt	3,2
Latanoprostum	Latano-POS, krople do oczu, 50 µg/ml	1 poj. z kroplomierzem aw 2,5ml roztw.	5909990969753	29,16	30,91	39,25	39,25	Jaskra	ryczałt	3,2
Latanoprostum	Latano-POS, krople do oczu, 50 µg/ml	3 poj. z kroplomierzem zaw. 2,5ml roztw.	5909990969760	87,48	92,73	107,07	107,07	Jaskra	ryczałt	8
Latanoprostum	Latanoprost Arrow, krople do oczu, 50 mikrogramów/ml	2,5 ml (but.)	5909990713158	34,02	36,06	44,4	44,4	Jaskra	ryczałt	3,2
Latanoprostum	Latanost, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/1 ml	2,5 ml (but.)	5909990859702	29,7	31,48	39,82	39,82	Jaskra	ryczałt	3,2
Latanoprostum	Rozaprost, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/1 ml	2,5 ml	5909990841448	29,65	31,43	39,77	39,77	Jaskra	ryczałt	3,2
Latanoprostum	Xalatan, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml (0,005%)	2,5 ml (but.)	5909990411818	46,44	49,23	57,56	47,26	Jaskra	ryczałt	13,5
Latanoprostum	Xaloptic, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml	2,5 ml (but.)	5909990741311	36,72	38,92	47,26	47,26	Jaskra	ryczałt	3,2
Latanoprostum + Timololum	Latacom, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	2,5 ml (but.)	5909990879687	37,04	39,26	47,6	47,26	Jaskra	ryczałt	3,54
Latanoprostum + Timololum	Tilaprox, krople do oczu, 50+5 µg/ml + mg/ml	2,5ml	5909990946587	36,72	38,92	47,26	47,26	Jaskra	ryczałt	3,2
Latanoprostum + Timololum	Xalacom, krople do oczu, roztwór, 0,05+5,0 mg/ml	2,5 ml (but.)	5909991057213	49,5	52,47	60,8	47,26	Jaskra	ryczałt	16,74
Latanoprostum + Timololum	Xaloptic Combi, krople do oczu, roztwór, 50 +5 mcg/ml + mg/ml	2,5 ml (but.)	5909990894543	37,29	39,53	47,87	47,26	Jaskra	ryczałt	3,81
Tafluprostum	Taflotan, krople do oczu, roztwór, 0,015 mg/ml	30 szt. (3sasz.po 10pojem.)	5909990675944	55,73	59,07	68,24	56,71	Obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania lub nadciśnienia ocznego (...)	30%	28,54
Travoprostum	Travatan, krople do oczu, roztwór, 0,04 mg/ml	2,5 ml (but.)	5909990942619	46,01	48,77	57,11	47,26	Jaskra	ryczałt	13,05
Travoprostum + Timololum	DuoTrav, krople do oczu, roztwór, 0,04+5 mg/ml	2,5 ml (but.)	5909990586172	46,01	48,77	57,11	47,26	Jaskra	ryczałt	13,05

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31579> – data dostępu 03.04.2013 r.)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wybrano dwa komparatory dla preparatu złożonego brynzolamid/tymolol stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP. Pierwszym komparatorem jest inny lek złożony (dorzolamid/tymolol), zawierający połączenie tymololu z inną substancją z tej samej grupy farmakologicznej tj. dorzolamidem. Drugim komparatorem jest preparat jednoskładnikowy (brynzolamid), który jest jednym ze składników ocenianej technologii. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem analityka Agencji przedstawia poniższa tabela.

Zgodnie z rekomendacjami światowych agencji oceny technologii medycznych, opinią ekspertów oraz europejskimi i światowymi wytycznymi, zaproponowane komparatory stanowią aktualny standard leczenia jaskry poprzez obniżenie IOP, jednak tylko jeden komparator (dorzolamid/tymolol), jako lek złożony, może być stosowany u pacjentów w przypadku niepowodzenia monoterapii.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>Komparator 1</p> <p>Połączenie dorzolamidu i tymololu (Cosopt, MSD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> „wybór podyktowany był obecną praktyką kliniczną i wspólnymi europejskimi oraz światowymi wytycznymi postępowania w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego”, rekomendacje <i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>, <i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i> oraz <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>, dorzolamid/tymolol jest jedynym lekiem złożonym dostępnym w Polsce, stosowanym w celu obniżenia ciśnienie wewnątrzgałkowego (IOP), który ma taki sam mechanizm działania, co brynzolamid/tymolol i należy do tej samej grupy farmakologicznej, lek finansowany przez NFZ po wniesieniu opłaty ryczałtowej. 	brak uwag – wybór zasadny; zgodny z opiniami ekspertów oraz z wytycznymi
<p>Komparator 2</p> <p>Brynzolamid (Azopt, Alcon)</p>	<ul style="list-style-type: none"> „wybór podyktowany był obecną praktyką kliniczną i wspólnymi europejskimi oraz światowymi wytycznymi postępowania w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego”, lek złożony brynzolamid/tymolol może być produktem wybieranym przez pacjentów stosujących brynzolamid, u których wymagane jest rozpoczęcie leczenia skojarzonego, lek refundowany w ramach tej samej grupy limitowej (212.2) do której wnioskowane jest włączenie ocenianej technologii. 	Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, technologię opcjonalną definiuje się jako procedurę medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu . W związku z tym wybór preparatu jednoskładnikowe Azopt jest niezasadny (wybrany komparator jest lekiem stosowanym w ramach monoterapii, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukano 2 przeglądy systematyczne spełniające kryterium włączenia do analizy. W analizie weryfikacyjnej Agencji przedstawiono szczegółowo najnowsze badanie wtórne Cheng 2012, które oceniało skuteczność 6 powszechnie stosowanych leków złożonych zawierających tymolol, w tym połączenie brynzolamid/tymolol. W analizie klinicznej wnioskodawcy opisano również badanie wtórne Beckers z 2009 roku dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa zarówno preparatu złożonego brynzolamid/tymolol, jak i stosowania jednoczesnego dwóch preparatów zawierających brynzolamid oraz tymolol.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo preparatu złożonego zawierającego brynzolamid i tymolol we wnioskowanej populacji w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2003-2013 w języku polskim lub angielskim. Nie zidentyfikowano dodatkowych opracowań wtórnych, które mogłyby uzupełnić analizę kliniczną wnioskodawcy.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną leku brynzolamid/tymolol we wskazaniu: 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

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																											
<p>Cheng 2012</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Shanghai Rising-Star Program, Shanghai Municipal Natural Science Foundation, National Natural Science Foundation of China.</p>	<p>Cel: Ocena wpływu powszechnie stosowanych leków złożonych zawierających 0,5% tymolol na obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 01.01.1998 - 01.09.2011</p>	<p>Populacja: U przynajmniej 85% uczestników badania musiała zostać zdiagnozowana pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania lub nadciśnienie oczne.</p> <p>Interwencje oraz komparatory: Po okresie wolnym od stosowania leków, zastosowanie jednego z następujących złożonych produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2% dorzolamid/0.5% tymolol (2x dziennie), • 1% brynzolamid/0.5% tymolol (2x dziennie), • 0.2% brymonidyna/0.5% tymolol (2x dziennie), • 0.005% latanoprost/0.5% tymolol (1x dziennie), • 0.004% trawoprost/0.5% tymolol (1x dziennie), • 0.03% bimatoprost/0.5% tymolol (1x dziennie) <p>Punkty końcowe: Bezwzględna i względna redukcja IOP w stosunku do wartości początkowych.</p> <p>Metodyka: RCT zarówno ze schematem naprzemianległym (ang. cross-over study), jak i równoległym (ang. parallel-group trial).</p> <p>Inne: Przynajmniej jeden pomiar punktów końcowych przeprowadzony w okresie między 1-3 miesiącem badania.</p>	<p>Włączone badania: 41 RCT (2 badania dotyczyły leku złożonego brynzolamid/tymolol)</p> <p>Kluczowe wyniki: Względna redukcja średniego IOP w stosunku do wartości początkowych wynosiła: 34,9% dla trawoprost/tymolol, 34,3% dla bimatoprost/tymolol, 33,9% dla latanoprost/tymolol, 32,7% dla brynzolamid/tymolol, 29,9% dla dorzolamid/tymolol i 28,1% dla brymonidyna/tymolol.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Redukcja w stosunku do wartości początkowej</th> <th>Bezwzględna redukcja IOP, mmHg (95% CI)</th> <th>Względna redukcja IOP, % (95% CI)</th> <th>Liczba badań</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">B/T</td> <td>średnia dobowa</td> <td>8,33 (6,82; 9,84)</td> <td>32,7 (28,3; 37,1)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>najwyższa</td> <td>8,86 (8,43; 9,30)</td> <td>34,2 (32,5; 35,9)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>najniższa</td> <td>8,68 (7,89; 9,46)</td> <td>31,9 (29,3; 34,5)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>D/T</td> <td>średnia dobowa</td> <td>7,41 (6,69; 8,12)</td> <td>29,9 (27,4; 32,4)</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>					Lek	Redukcja w stosunku do wartości początkowej	Bezwzględna redukcja IOP, mmHg (95% CI)	Względna redukcja IOP, % (95% CI)	Liczba badań	B/T	średnia dobowa	8,33 (6,82; 9,84)	32,7 (28,3; 37,1)	2	najwyższa	8,86 (8,43; 9,30)	34,2 (32,5; 35,9)	2	najniższa	8,68 (7,89; 9,46)	31,9 (29,3; 34,5)	2	D/T	średnia dobowa	7,41 (6,69; 8,12)	29,9 (27,4; 32,4)	18
Lek	Redukcja w stosunku do wartości początkowej	Bezwzględna redukcja IOP, mmHg (95% CI)	Względna redukcja IOP, % (95% CI)	Liczba badań																										
B/T	średnia dobowa	8,33 (6,82; 9,84)	32,7 (28,3; 37,1)	2																										
	najwyższa	8,86 (8,43; 9,30)	34,2 (32,5; 35,9)	2																										
	najniższa	8,68 (7,89; 9,46)	31,9 (29,3; 34,5)	2																										
D/T	średnia dobowa	7,41 (6,69; 8,12)	29,9 (27,4; 32,4)	18																										

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski			
			najwyższa	8,03 (7,36; 8,71)	31,3 (29,3; 33,3)	19
			najniższa	6,31 (5,15; 7,46)	25,9 (22,4; 29,4)	15
<p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • każda z sześciu badanych interwencji może skutecznie obniżyć IOP u pacjentów z POAG i OHT, • najlepsze efekty można uzyskać stosując leki złożone latanoprost/tymolol i trawoprost/tymolol, • rezultaty metaanalizy sugerują brak istotnej różnicy w obniżeniu IOP pomiędzy lekami brynzolamid/tymolol, a dorzolamid/tymolol, jednak ograniczeniem wnioskowania jest fakt, że tylko dwie prace opisują lek złożony brynzolamid/tymolol. 						

Przegląd systematyczny Cheng 2012 był finansowany ze źródeł niezależnych od producenta zastosowanych w badaniu interwencji. Odnalezione przeglądy cechowały się pewnymi ograniczeniami, z których najważniejszy dotyczył zawężenia badanej populacji prawie wyłącznie do pacjentów z jaskrą **pierwotną** otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym. Wnioski autorów przeglądów były spójne pomiędzy sobą oraz są spójne z wynikami niniejszej analizy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych, został opracowany przez wnioskodawcę bazując na następujących źródłach informacji:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Biomedical Answers),
- The Cochrane Library,

Zastosowane źródła informacji odpowiadają wytycznym Agencji oraz są zgodne z przedmiotem analizy. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu klinicznego. Za datę odcięcia przeszukiwania baz danych przyjęto 29.11.2012.

Ponadto w ramach procesu wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, autorzy analizy korzystali z poniższych serwisów internetowych (datę odcięcia 17.12.2012 r.):

- <http://clinicaltrials.gov/>,
- <http://controlled-trials.com/>,
- <http://www.alcon.com/>.

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji, (w dniu 8.02.2013 r.) przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne, które miało na celu sprawdzenie poprawności przeprowadzenia procesu wyszukiwania przez wnioskodawcę. Dodatkowo na bieżąco przeprowadzono wyszukiwania aktualizacyjne, które miały na celu zidentyfikowanie nowo opublikowanych badań. Ostatnie wyszukiwanie aktualizacyjne zostało wykonane 25.03.2013 r. Zidentyfikowano badanie (Sanseau 2013) opublikowane 16.02.2013 r., a więc po dacie złożenia wniosku i w konsekwencji nie włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Sanseau 2013 – opublikowane po dacie złożenia wniosku

W prospektywnym, randomizowanym, pojedynczo zaślepionym badaniu Sanseau 2013 starano się ocenić dyskomfort dla oczu i preferencje pacjentów dla leku brynzolamid/tymolol (B/T) względem leku dorzolamid/tymolol (D/T). Populacja badana obejmowała pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym.

Populacja

Z pośród 120 pacjentów, 115 z grupy początkowej ukończyło badanie. 58 osób przyjmowało w pierwszej kolejności lek złożony brynzolamid/tymolol, natomiast 57 dorzolamid/tymolol. 112 osób określiło swoje preferencje, natomiast 3 osoby nie wyraziły preferencji wobec któregośkolwiek z leków.

Interwencja i komparator

To wieloośrodkowe badanie przeprowadzono w schemacie naprzemianległym (ang. *cross-over study*) podając w dniu 0 jedną kroplę B/T do jednego losowo wybranego oka i jedną kroplę D/T do drugiego oka. Następnie w dniu 1 losowo wybrani pacjenci otrzymali po jednej kropli B/T do każdego z oczu, a w dniu 2 po jednej kropli D/T do każdego z oczu. Druga grupa pacjentów otrzymała leki w odwrotnej kolejności.

Oceniane punkty końcowe:

- odsetek pacjentów ze stwierdzoną preferencją na korzyść jednego z leków,
- średni stopień dyskomfortu,
- zdarzenia niepożądane.

Wyniki:

- **Brynzolamid/tymolol był lekiem preferowanym** przez 67% pacjentów, lek dorzolamid/tymolol był preferowany przez 30,4% pacjentów, natomiast 2,6% pacjentów nie wyraziło preferencji na rzecz jednego z leków. **Różnica istotna statystycznie (P < 0,001).**

- Dyskomfort oceniany przy pomocy dziesięciostopniowej skali *Ocular Discomfort Scale*. (0 – brak dyskomfortu; 9 – istotny dyskomfort). Połączone wyniki kwestionariuszy z obu dni wskazują na **mniejszy średni dyskomfort oceniony na 2,1 podczas stosowania B/T** w porównaniu do D/T, gdzie dyskomfort oceniono na **3,5. Różnica istotna statystycznie (P = 0,00014)**.
- Zanotowano 5 zdarzeń niepożądanych, wszystkie w dniu 1, u osób przyjmujących brynzolamid/tymolol. Z pośród tych zdarzeń za działania niepożądane uznano 2 przypadki zaburzenia smaku i 2 przypadki bólu głowy, natomiast nie stwierdzono zależności pomiędzy gripą występującą u jednego z pacjentów, a stosowaniem leku.

Wnioski autorów badania:

Mniejszy dyskomfort zaobserwowano u pacjentów przyjmujących danego dnia brynzolamid/tymolol niż u pacjentów stosujących dorzolamid/tymolol. Preferencje pacjentów skierowane były w kierunku leku brynzolamid/tymolol (częściej wybierane połączenie przez pacjentów) niż dorzolamid/tymolol.

Komentarz analityków AOTM:

Ograniczeniem badania jest krótki okres obserwacji oraz brak fazy wymywania leku, pomiędzy stosowaniem kolejnej interwencji.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W związku z wątpliwościami związanymi ze zgodnością kryterium selekcji dla populacji i interwencji do przeglądu systematycznego, wnioskodawca dnia 11.03.2013 r. przekazał uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Azarga.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP.	brak	Kryterium włączenia dotyczące populacji zostało doprecyzowane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia do analizy klinicznej. Zmiana polegała na dodaniu słów: "u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP."
Interwencja	Połączenie brynzolamidu i tymololu (Azarga, Alcon) podawane 2 razy na dobę po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka/oczu.	Terapia skojarzona lekiem brynzolamid wraz z lekiem tymolol.	W ramach uzupełnienia do analizy klinicznej dodano: <ul style="list-style-type: none"> • kryterium włączenia dotyczące informacji o postaci, dawkowaniu i drodze podania leku, • kryterium wykluczenia.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • połączenie dorzolamidu i tymololu (Cosopt, MSD), • brynzolamid (Azopt, Alcon) w ramach monoterapii. Oba leki stosowane 2 razy na dobę po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka/oczu.	Terapia skojarzona lekiem dorzolamid wraz z lekiem tymolol.	W ramach uzupełnienia do analizy klinicznej dodano: <ul style="list-style-type: none"> • kryterium włączenia dotyczące informacji o postaci, dawkowaniu i drodze podania leku, • kryterium wykluczenia.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure, IOP), • średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych, • średnia procentowa zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych, • odsetek chorych, którzy uzyskali IOP <18 mmHg, • stopień dyskomfortu, • preferencje pacjenta. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane 	brak	brak uwag

	<p>powodujące przerwanie leczenia,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgony), • wycofanie z leczenia • inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem. 		
Typ badań	<p>Prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną.</p>	<p>Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. 	brak uwag
Inne kryteria	<p>Język publikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polski, • angielski, • niemiecki, • francuski. 	brak	brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 randomizowane badania kliniczne, w tym 3 badania porównujące brynzolamid/tymolol z dorzolamidem/tymolem (Manni 2009, Vold 2008 i Mundorf 2008) i 1 badanie porównujące brynzolamid/tymolol z brynzolamidem (Kaback 2008). W badaniach Manni 2009 i Kaback 2008 oceniona skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania leku, natomiast w badaniu Vold 2008 i Mundorf 2008 bezpieczeństwo. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Manni 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, Texas, USA.	<u>Badanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> wieośrodkowe, dwuramienne , randomizowane (metodą sekwencyjną - rozmieszczenie nr pacjenta zgodnie z kodem randomizacyjnym) z podwójnym maskowaniem próby, z rocznym okresem obserwacji, z hipotezą badawczą typu <i>noninferiority</i>, z schematem równoległym. (ang. <i>parallel-group trial</i>) 	<u>Stosowane interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> lek złożony brynzolamid 10 mg/ml + tymolol 5 mg/ml, lek złożony dorzolamid 20 mg/ml + tymolol 5 mg/ml. Leki podawane dwa razy dziennie o godzinie 8 i 20 do obu oczu. <u>Do warunków przerwania leczenia należy zaliczyć:</u> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko dla pacjenta, brak kontroli IOP, współistniejącą chorobę, uniemożliwiającą uczestniczenie w zaplanowanych wizytach kontrolnych, zdarzenia niepożądane, przyczyny osobiste, niezdolność do przestrzegania zasad zawartych w instrukcji, utrącenie z obserwacji, inne niezgodności. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z OAG (w tym pseudoeksfoliacja i rozproszony barwnik) lub OHT, którzy w opinii badacza mogliby uzyskać korzyść z terapii lekiem złożonym, IOP mierzone o godzinie 8 w przedziale 24-36 mmHg, IOP mierzone o godzinie 10 w przedziale 21-36 mmHg, pacjenci, którzy przegrali terapię , jakimkolwiek lekami hipotensyjnymi przez określony okres przed przystąpieniem do badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> jaskra inna niż OAG, udokumentowany brak tolerancji lub niewystarczająca odpowiedź na dorzolamid/tymolol, stosowanie któregośkolwiek z badanych leków w ciągu 30 dni od wizyty kwalifikacyjnej, przebyta przewlekła, nawracająca lub obecna w okresie kwalifikacji do badania ciężka choroba zapalna oka lub klinicznie istotna / postępująca choroba siatkówki, przebyty uraz oka lub zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 6 miesięcy, obecna w chwili kwalifikacji do badania lub przebyta w ciągu ostatnich 3 miesięcy infekcja, zapalenie oka lub zabieg laserowy, ostrość wzroku $< 0,6$ logMAR, zaawansowana jaskra, czyli współczynnik zagłębienie / tarcza (ang. <i>cup/disc ratio</i>) $> 0,8$ lub utrata centralnego pola widzenia, brak możliwości bezpiecznego przerwania podawania leków obniżających IOP w ciągu 28 dni, przebyta lub obecna choroba układu krążenia, układu oddechowego, wątroby lub nerek, stosowanie wysokodawkowej terapii aspiryną w ciągu ostatniego miesiąca; hipoglikemia lub niekontrolowana cukrzyca, brak możliwości przerwania terapii glikokortykosteroidami lub nieotrzymanie stabilnych dawek innych leków, które mogły wpływać na IOP na 30 dni przed rozpoczęciem badania, kobiety w ciąży, planujące ciążę, karmiące piersią lub niestosujące skutecznej antykoncepcji. 	Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy:</u> Średnie IOP w 6 miesiącu badania: <ul style="list-style-type: none"> różnica IOP między badanymi interwencjami, średnia zmiana i średni % zmiany IOP w stosunku do wartości początkowych. <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Średnie IOP w 2 tygodniu 3, 9 i 12 miesiącu badania: <ul style="list-style-type: none"> różnica IOP między badanymi interwencjami, średnia zmiana i średni % zmiany IOP w stosunku do wartości początkowych. Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP < 18 mmHg w 2 tygodniu 3, 6, 9 i 12 miesiącu badania. Bezpieczeństwo: Zdarzenia niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> brynzolamid/tymolol (n=220)* dorzolamid/tymolol (n=217) 	
Vold 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, Texas, USA.	<u>Badanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiełośrodkowe, dwuramienne, randomizacja – brak opisu, z podwójnym maskowaniem próby, z tygodniowym okresem obserwacji, z hipotezą badawczą typu <i>superiority</i>, ze schematem równoległym. (ang. <i>parallel-group trial</i>) 	<u>Stosowane interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> lek złożony brynzolamid 1% + tymolol 0,5% w postaci zawiesiny. lek złożony dorzolamid 2% + tymolol 0,5% w postaci roztworu. Leki podawane dwa razy dziennie o godzinie 8 i 20 do obu oczu.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z OAG (w tym pseudoeksfoliacja i rozproszony barwnik) lub OHT kontrolowanymi przez co najmniej miesiąc za pomocą monoterapii lekiem obniżającym IOP w momencie włączenia do badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> jaskra inna niż OAG (niezależnie od występowania lub niewystępowania pseudoeksfoliacji i rozproszenia barwnika), wcześniejszy brak tolerancji lub niewystarczająca odpowiedź na dorzolamid 2% / tymolol 0,5%, przebyta przewlekła, nawracająca lub ciężka choroba zapalna oka, zabieg chirurgiczny lub uraz oka w ciągu ostatnich 6 miesięcy, infekcja oka, zapalenie oka lub zabieg laserowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, przebyta lub obecna w okresie kwalifikacji do badania klinicznie istotna lub postępująca patologia siatkówki, przeciwwskazania lub nadwrażliwość na beta-blokery, inhibitory ahydrazy węglanowej lub inne sulfonamidy, ostrość wzroku $< 0,6$ logMAR lub współczynnik zagłębienie / tarcza (ang. <i>cup/disc ratio</i>) $> 0,8$, potrzeba stosowania dodatkowego leku obniżającego IOP w czasie badania, stosowanie jakiegokolwiek miejscowej terapii ahydrazą węglanową w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub wysokodawkowej terapii aspiryną ($> 1g$ dziennie) w ciągu ostatnich 4 miesięcy, niekontrolowana cukrzyca, przebyta samoistna lub obecna hipoglikemia, ciężka, niestabilna lub niekontrolowana choroba układu oddechowego, układu krążenia, wątroby lub nerek wykluczająca bezpieczne podawanie beta-blokerów, brak możliwości przerwania terapii glikokortykosteroidami na 2-4 tygodnie przed badaniem (odpowiednio dla stosowania przerywanego lub stałego) i w czasie trwania badania lub systemowe leczenie innymi lekami, które mogą wpływać na IOP przez < 30 dni, kobiety karmiące piersią, w ciąży, planujące ciążę, karmiące 	Bezpieczeństwo: <u>Pierwszorzędowy:</u> Średni stopień dyskomfortu stosowania leku. <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana stopnia dyskomfortu w stosunku do wartości początkowych, odsetek chorych, którzy określili stopień dyskomfortu, jako mały, średni, duży, bardzo duży lub brak dyskomfortu.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>piersią lub mogące zająć w ciąży i niestosujące wiarygodnej metody antykoncepcji.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brynzolamid/tymolol (n=48)** dorzolamid/tymolol (n=48) 	
<p>Mundorf 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, Texas, USA.</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (10 ośrodków), dwuramienne , randomizacja – brak opisu, z podwójnym maskowaniem próby, z 3 dniowym okresem obserwacji, z hipotezą badawczą typu <i>superiority</i>, ze schematem naprzemianległym (ang. <i>cross-over study</i>). 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lek złożony brynzolamid 1% + tymolol 0,5% w postaci zawiesiny, lek złożony dorzolamid 2% + tymolol 0,5% w postaci roztworu. <p>Dnia 0 U pacjentów zastosowano obie interwencje podając w randomizowano wybranym oku jedną kroplę brynzolamidu/tymololu, a w drugim oku jedną kroplę dorzolamidu/tymololu.</p> <p>Dnia 1 i 2 Randomizowanie wybrana grupa pacjentów otrzymała w pierwszym dniu jedną kroplę brynzolamidu/tymololu do obu oczu, a w drugim dniu jedną kroplę dorzolamidu/tymololu do obu oczu. Druga grupa pacjentów otrzymała je w odwrotnej kolejności.</p> <p>Leki podawane między godziną 12, a 20.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z OAG lub OHT, którzy stosowali stabilną monoterapię lekiem obniżającym IOP przez przynajmniej 30 dni przed wizytą kwalifikującą do badania, jeśli IOP w opinii badacza nie stwarza zagrożenia dla zdrowia oka chorego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> najlepsza skorygowana ostrość wzroku $< 0,60$ logMAR (tablica Snellena: 20/80) w którymkolwiek z oczu, stosowanie soczewek kontaktowych, kortykosteroidów miejscowych lub systemowych, leków antyhistaminowych, przeciwbólowych, cyklosporyn miejscowych w ciągu 30 dni przed wizytą kwalifikującą lub w czasie badania stosowanie sztucznych łez w ciągu 3 dni przed wizytą kwalif kującą lub w czasie badania, aktywne, zakaźne lub niezakaźne zapalenie spojówek, rogówki, błony naczyniowej oka, twardówki w co najmniej 1 oku w czasie wizyty kwalif kującej do badania, wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny lub laserowy w ciągu 90 dni przed wizytą kwalifikującą lub w czasie badania, aktywne przewlekłe lub nawracające ciężkie zapalenie oczu, klinicznie istotne lub progresywne choroby siatkówki, takie jak retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie lub odwarstwienie siatkówki w co najmniej 1 oku, ciężka nadwrażliwość na maleinian tymololu, miejscowe lub doustne inhibitory anhidazy węglanowej, pochodne sulfonamidów, lub inne składniki leków stosowanych w badaniu ciężka, niestabilna, niekontrolowana choroba układu krążenia, wątroby, nerek, astma oskrzelowa lub POChP, które mogłyby uniemożliwić bezpieczne podanie beta-blokerów, kobiety w wieku rozrodczym (które nie poddały się sterylizacji chirurgicznej lub nie uptynęły co najmniej 2 lata od menopauzy), które: są w ciąży, planujące zajście w ciążę w czasie badania, karmiące, niestosujące skutecznej antykoncepcji. <p><u>Liczebność grup:</u></p>	<p>Bezpieczeństwo:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów ze stwierdzoną preferencją na korzyść jednego z leków.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średni stopień dyskomfortu, zdarzenia niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Kaback 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, Texas, USA.	<u>Badanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (35 ośrodków) z trzema ramionami, randomizacja – brak opisu z podwójnym maskowaniem próby, z 6 miesięcznym okresem obserwacji, z hipotezą badawczą typu <i>superiority</i>, ze schematem równoległym. (ang. <i>parallel-group trial</i>) 	<u>Stosowane interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> lek złożony brynzolamid 1% + tymolol 0,5%, brynzolamid 1%, tymolol 0,5%. Leki podawane dwa razy dziennie o godzinie 8 i 20. (po jednej kropli do każdego oka)	<ul style="list-style-type: none"> brynzolamid/tymolol (n=129)*** dorzolamid/tymolol (n=129) <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z udokumentowaną OAG (w tym pseudoeksfoliacja i rozproszony barwnik) lub OHT, IOP mierzone o godzinie 8 ≥ 24 mmHg oraz IOP mierzone o godzinie 10 ≥ 21 mmHg, w co najmniej jednym oku przy dwóch wizytach kwalifikacyjnych, po wymyciu uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> IOP >36 mmHg, jaskra inna niż OAG, uraz lub wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny w co najmniej 1 oku w ciągu ostatnich 6 miesięcy, infekcja, zapalenie lub zabieg laserowy w co najmniej 1 oku w ciągu ostatnich 3 miesięcy, jakiegokolwiek nieprawidłowości uniemożliwiającej wiarygodne zastosowanie tonometrii, przebyta lub występująca astma oskrzelowa lub ciężkie POChP uniemożliwiający używanie miejscowych beta-blokerów. <u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> brynzolamid/tymolol (n=174), brynzolamid (n=174), tymolol (n=175) ***** 	<u>Skuteczność:</u> <u>Pierwszorzędowy:</u> Średnie IOP o godzinie 8 i 10 w 6 miesiącu badania: <ul style="list-style-type: none"> różnica IOP między badanymi interwencjami, średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowych. <u>Drużorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Średnie IOP w 2 tygodniu i 3 miesiącu badania: <ul style="list-style-type: none"> różnica IOP między badanymi interwencjami, średnia zmiana i średni % zmiany IOP w stosunku do wartości początkowych. Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP <18 mmHg w 2 tygodniu 3 i 6 miesiącu badania. <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane.

* Skuteczność oceniono w populacji *per protocol* (B/T = 218; D/T = 201), a bezpieczeństwo w populacji chorych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (B/T = 220; D/T = 217).

** W populacji ITT nie uwzględniono pacjenta z grupy D/T, który nie przyjmował leku, natomiast w analizie stopnia dyskomfortu nie brano pod uwagę pacjenta z grupy B/T, który nie wypełnił kwestionariusza.

*** W ramach badania o schemacie naprzemianległym (ang. *cross-over study*), pacjentów przyjmujących w pierwszej kolejności B/T było 63, natomiast D/T 66. W analizie nie uwzględniono 2 pacjentów (po jednym z każdej grupy), którzy nie wypełnili kwestionariuszy ewaluacyjnych.

**** Z populacji ITT wykluczono 6 chorych (B/T = 3, B = 1, T = 2), którzy przerwali badanie przed pierwszą wizytą.

***** Tymolol nie był brany pod uwagę w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badania
Średnie IOP (różnica IOP między badanymi interwencjami, średnia zmiana i średni % zmiany IOP w stosunku do wartości początkowych)	<p>Manni 2009 i Kaback 2008: średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. Intraocular Pressure, IOP) spośród wszystkich osób uczestniczących w danym pomiarze, w danym ramieniu badania. Wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry.</p> <p>W analizie wyników brano pod uwagę IOP z 1 wybranego oka (jeśli lek podawany był do obu oczu, wówczas wybierano oko z wyższym IOP o godzinie 8; jeśli IOP o godzinie 8 było takie samo w obu oczach, wówczas wybierano oko z wyższym IOP o godzinie 10; jeśli IOP o godzinie 10 było takie samo w obu oczach, wówczas wybierano oko z wyższym IOP o godzinie 16 [badanie Manni 2009]; jeśli wartości IOP były równe w obu oczach o godzinie 8, 10 lub 16 [badanie Manni 2009], wówczas wybierano oko prawe).</p>
Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP <18 mmHg	Manni 2009 i Kaback 2008: Odsetek chorych w każdym z ramion badania, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mmHg, czyli wartości zmniejszającej ryzyko rozwoju i progresji jaskry.
Średni stopień stosowania leku dyskomfort	<p>Badanie Vold 2008: Dyskomfort oceniono na pięciostopniowej skali (0 – brak dyskomfortu, 1 – mały dyskomfort, 2 – średni dyskomfort, 3 – duży dyskomfort, 4 – bardzo duży dyskomfort), gdzie dyskomfort został zdefiniowany, jako jeden z następujących zdarzeń niepożądanych: pieczenie, klucie/szczypanie, uczucie gorąca lub ciepła, ostry lub piekący ból.</p> <p>Badanie Mundorf 2008: Dyskomfort oceniono przy użyciu dziesięciostopniowej skali (Ocular Discomfort Scale), gdzie 0 oznaczało brak dyskomfortu, a 9 istotny dyskomfort.</p>

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala dyskomfortu	Badanie Vold 2008: Dyskomfort oceniono na pięciostopniowej skali (0 – brak dyskomfortu, 1 – mały dyskomfort, 2 – średni dyskomfort, 3 – duży dyskomfort, 4 – bardzo duży dyskomfort), gdzie dyskomfort został zdefiniowany, jako jeden z następujących zdarzeń niepożądanych: pieczenie, klucie/szczypanie, uczucie gorąca lub ciepła, ostry lub piekący ból.	brak uwag
Skala dyskomfortu ocznego (ang. Ocular Discomfort Scale)	Badanie Mundorf 2008: Dziesięciostopniowa skala, gdzie 0 oznaczało brak dyskomfortu, a 9 istotny dyskomfort.	brak uwag
Pytanie o preferencję (ang. Preference Question)	<p>Badanie Mundorf 2008:</p> <p>Możliwe odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferencja pierwszego leku, • preferencja drugiego leku, • brak preferencji. 	brak uwag

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości czterech RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali. Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią jakości badań określoną w Wytycznych Agencji. Sporządzona przez wnioskodawcę poniższa tabela przedstawia wyniki oceny jakości RCT.

Tabela 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych Agencji na podstawie danych wnioskodawcy

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych Agencji
Manni 2009	2	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	4	IIA
Vold 2008	1 - brak opisu metod	2	1	4	IIA

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych Agencji
	randomizacji				
Mundorf 2008	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	3	IIA
Kaback 2008	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia*	1	3	IIA

* zaznaczono jedynie, że leki dostarczono chorym w białych nieprzezroczystych plastikowych butelkach z kroplomierzem oznaczonych niepowtarzalnym numerem pacjenta.

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Randomizacja i zaślepienie

Wszystkie włączone do analizy badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie. Badanie Manni 2009, jako jedyne opisuje sposób przeprowadzenia randomizacji, a jedynym badaniem opisującym metodę zaślepienia jest badanie Vold 2008.

Komentarz analityków AOTM:

W badaniu Manni 2009 opisaną metodą randomizacji jest metoda sekwencyjna - rozmieszczenie numeru pacjenta zgodnie z kodem randomizacyjnym.

W badaniu Vold 2008 w ramach zaślepienia próby członkowie personelu, którzy podczas wizyty podali pacjentowi lek, nie byli zaangażowani w ocenę wyników pozostałych pacjentów. Ponadto główny badacz i jego zastępca nie byli zaangażowani w podawanie leku pacjentom.

Hipoteza badawcza

We wszystkich dostępnych publikacjach z badań klinicznych przedstawiono formalną hipotezę kliniczną. Badanie Manni 2009 było badaniem *noninferiority* (w celu wykazania braku istotnych klinicznie różnic pomiędzy B/T i D/T różnica górnej granicy przedziału ufności dla średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego mierzonego po 6 miesiącach badania o godzinie 8, 10 i 16 u chorych z grupy B/T i D/T powinna być mniejsza niż 1,5 mmHg), natomiast pozostałe badania były badaniami *superiority*.

Schemat badania

Badanie Mundorf 2008 było badaniem o schemacie naprzemianległym (ang. *cross-over study*), podczas którego część pacjentów pierwszego dnia otrzymywała połączenie brynzolamidu i tymololu, a drugiego dnia połączenie dorzolamidu i tymololu, natomiast druga część populacji wspomniane preparaty otrzymywała w odwrotnej kolejności. Pozostałe badania zostały oparte na schemacie równoległym (ang. *parallel-group trial*).

Komentarz analityków AOTM:

Ocena zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Mundorf 2008 mogła być mylna, ponieważ z powodu braku fazy wymywania leku z organizmu przed stosowaniem kolejnego leku, nie można mieć pewności, co miało wpływ na powstanie zdarzenia.

Typ analizy ze względu na zbiór analizowanych danych

Analiza zgodna z protokołem (ang. *per protocol analysis*) została przeprowadzona w każdym z badań. Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT *intention-to-treat analysis*) nie została przeprowadzona tylko w badaniu Manni 2009. Ponadto w badaniach Manni 2009 i Kaback 2008 w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wykluczenie pacjentów z badania

Najmniejszy odsetek chorych, którzy ukończyli badanie zaobserwowano w badaniu Manni 2009 w ramieniu D/T (87,1%), jednocześnie było to badanie, które trwało najdłużej. W pozostałych badaniach procent osób, które ukończyły badanie był wyższy niż 90%. Najczęstszą przyczyną przerwania badania było wystąpienie zdarzeń i działań niepożądanych oraz nieodpowiednia kontrola IOP, rzadziej utrata z obserwacji czy nieprzestrzeganie protokołu. Niewielką część przyczyn nieukończenia badania stanowiły powody inne oraz nieznanne.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na znaczną heterogeniczność badań w przeglądzie systematycznym przedłożonym przez Wnioskodawcę zastosowano głównie syntezę jakościową pomiędzy badaniami. Poza syntezą jakościową Wnioskodawca przeprowadził kilkanaście metaanaliz, które polegały na syntezie ilościowej, gdzie wszystkie kumulowane dane pochodziły z tego samego badania.

Metaanaliza, w której uwzględniono więcej niż jedno badanie dotyczyła syntezy ilościowej zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w badaniu Manni 2009 i Mundorf 2008. W analizie zastosowano głównie stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku znacznej heterogeniczności stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*) lub wyniki analizowano w podgrupach.

Heterogeniczność badań polegała na:

- Różnych okresach obserwacji w badaniach: 12 miesięcy w badaniu Manni 2009, 6 miesięcy w badaniu Kaback 2008, tydzień w badaniu Vold 2008 oraz 3 dni w badaniu Mundorf 2008.
- Różnych metodach mierzenia punktów końcowych: poziom dyskomfortu w badaniu Vold 2008 oceniano na podstawie pięciostopniowej skali, natomiast w badaniu Mundorf 2008 średni stopień dyskomfortu oceniono przy użyciu dziesięciostopniowej skali *Ocular Discomfort Scale*.
- Różnicy pod względem liczebności populacji: w badaniu Vold 2008 przebadano najmniej – 96 osób a w badaniu Manni 2009 najwięcej – 437,
- innych hipotezach badawczych: *superiority vs noninferiority*
- Niejednolicie wzbieranych punktach końcowych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Dla produktu leczniczego Azarga (brynzolamid/tymolol) nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W ramach analizy klinicznej odnoszącej się do oceny skuteczności odnaleziono 1 RCT wskazujące, że lek brynzolamid/tymolol jest nie gorszy niż lek dorzolamid/tymolol. Przedstawiono również 1 RCT dowodzące wyższości leku brynzolamid/tymolol nad opcjonalną technologią medyczną brynzolamidem.

Należy jednak mieć na uwadze, że brynzolamid jest niewłaściwym komparatorem, gdyż jest on lekiem stosowanym w ramach monoterapii. Wskazanie refundacyjne dotyczy populacji pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP.

Brynzolamid/tymolol vs dorzolamid/tymolol

W analizie klinicznej skuteczność działania leku brynzolamid/tymolol w porównaniu z lekiem dorzolamid/tymolol została oceniona na podstawie 1 RCT (Manni 2009). Podstawowym celem badania było wykazanie nie gorszej skuteczności w obniżaniu IOP przy użyciu brynzolamidu z tymololem w porównaniu z dorzolamidem i tymololem. Analiza została przeprowadzona w populacji zgodnej z protokołem badania (ang. *per protocol*), a wyniki oceniano po 2 tygodniach oraz 3, 6, 9 i 12 miesiącach.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności porównania B/T z D/T. Punkty końcowe dotyczące różnicy w średnim IOP między badanymi interwencjami opracowane na podstawie 1RCT – Manni 2009.

Godzina pomiaru	Brynzolamid/tymolol		Dorzolamid/tymolol		P	Różnica (95% CI) [mmHg]
	Średnie IOP [mmHg]	Liczba chorych	Średnie IOP [mmHg]	Liczba chorych		
Wartości początkowe (przed zastosowaniem leku).						
8	27,3	218	27,3	201	0,910	0,0 (-0,7; 0,6)
10	25,9	218	26,1	201	0,559	-0,1 (-0,8; 0,4)
16	24,8	218	24,8	201	0,971	0,0 (-0,6; 0,6)
Pierwszorzędowy punkt końcowy.						
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w 6 miesiącu badania.						
8	18,5	205	18,9	181	0,224	-0,5 (-1,2; 0,3)
10	17,1	204	17,2	181	0,751	-0,1 (-0,8; 0,6)
16	17,3	200	17,2	180	0,701	0,1 (-0,6; 0,9)
Drugorzędowe punkty końcowe:						

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

Godzina pomiaru	Brynzolamid/tymolol		Dorzolamid/tymolol		P	Różnica (95% CI) [mmHg]
	Średnie IOP [mmHg]	Liczba chorych	Średnie IOP [mmHg]	Liczba chorych		
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w 9 miesiącu badania.						
8	18,5	198	19,0	173	0,230	-0,5 (-1,2; 0,3)
10	17,0	198	17,3	173	0,435	-0,3 (-1,1; 0,5)
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w 12 miesiącu badania.						
8	18,6	191	18,7	169	0,784	-0,1 (-0,8; 0,6)
10	17,2	192	17,0	168	0,549	0,2 (-0,5; 1,0)
16	17,5	192	16,9	168	0,078	0,7 (-0,1; 1,4)

Analiza skuteczności wykazała **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy średnim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (IOP) u osób stosujących lek złożony brynzolamid 1% i tymolol 0,5% (Azarga), a tymi stosującymi lek złożony dorzolamid 2% i tymolol 0,5% (Cosopt). Górne granice 95% przedziału ufności podczas trzech pomiarów (o 8, 10 i 16 godzinie) w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiły odpowiednio **0,3 mmHg, 0,6 mmHg i 0,9 mmHg**. Wyniki te są niższe od różnicy znamiennej klinicznie **1,5 mmHg**. Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono różnice w średnim IOP mierzone w 2 tygodniu i 3 miesiącu badania oraz połączone wyniki z 2 tygodnia, 3, 6, 9 i 12 miesiąca. Każdy z pomiarów wskazywał na brak istotnej statystycznie oraz klinicznie różnicy pomiędzy oboma stosowanymi lekami.

Oprócz wyników analiz przedstawionych w powyższej tabeli, analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera również wyniki przedstawiające zmianę średniego IOP w stosunku do wartości początkowych mierzonych w 2 tygodniu, 3, 6, 9 i 12 miesiącu. Zmniejszenie średniego IOP dla połączenia **brynzolamidu i tymololu** wynosiło między **7,2 a 9,1 mmHg**. Lek złożony **dorzolamid/tymolol** obniżał ciśnienie, w stosunku do pomiaru wykonanego przed przyjęciem leku, od **7,4 do 8,9 mmHg**.

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione również wykresy z badania Manni 2009 dotyczące odsetka chorych, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mmHg, czyli wartości zmniejszającej ryzyko rozwoju i progresji jaskry. Wnioskodawca na podstawie danych odczytanych z wykresów odnoszących się do pomiarów w 2 tygodniu, 3, 6, 9 i 12 miesiącu oszacował ryzyko względne (RR), różnicę ryzyka (RD) i NNT. Jedynie podczas pomiaru o godzinie 10 w 2 tygodniu badania zaobserwowano **istotną statystycznie większą liczbę osób, które uzyskały IOP poniżej 18mmHg w grupie przyjmującej brynzolamid/tymolol** niż w grupie osób stosujących dorzolamid/tymolol. (**RR=1,20 [95% CI: 1,002; 1,44], p=0,05; RD=0,10 [95% CI: 0,003; 0,20], p=0,04; NNT12 mies.=9 [95% CI: 4; 360]**). Pozostałe pomiary wykazały **brak statystycznie istotnego RR i RD** pomiędzy danymi interwencjami, nie dając jednocześnie możliwości oszacowania NNT.

Brynzolamid/tymolol vs brynzolamid

W ramach analizy skuteczności leku złożonego brynzolamid/tymolol w porównaniu z lekiem brynzolamid, stosowanym w monoterapii opracowano wyniki z 1 RCT (Kaback 2008). Podstawowym celem badania było wykazanie większej skuteczności w obniżaniu IOP przy użyciu B/T w porównaniu z B. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, z punktami kontrolnymi po 2. tygodniu i 3. miesiącu badania.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności porównania B/T z B. Punkty końcowe dotyczące różnicy w średnim IOP między badanymi interwencjami opracowane na podstawie 1RCT - Kaback 2008 (wszystkie wyniki istotne statystycznie).

Godzina pomiaru	Brynzolamid/tymolol		Brynzolamid		P	Różnica (95% CI) [mmHg]
	Średnie IOP [mmHg]	Liczba chorych	Średnie IOP [mmHg]	Liczba chorych		
Wartości początkowe (przed zastosowaniem leku)						
8	27,1	171	27,1	173	<0,00001	0,0 (-)
10	25,8	171	25,6	173	<0,00001	0,2 (-)
Pierwszorzędowy punkt końcowy.						
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w 6 miesiącu badania.						
8	19,0	171	21,9	173	<0,00001	-2,9 (-3,76; -2,04)
10	17,8	171	20,5	173	<0,00001	-2,7 (-3,57; -1,83)

Godzina pomiaru	Brynzolamid/tymolol		Brynzolamid		P	Różnica (95% CI) [mmHg]
	Średnie IOP [mmHg]	Liczba chorych	Średnie IOP [mmHg]	Liczba chorych		
Drugorzędowe punkty końcowe:						
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w 2 tygodniu badania.						
8	18,6	170	22,0	172	<0,00001	-3,4 (-4,18; -2,62)
10	17,1	170	20,4	172	<0,00001	-3,3 (-4,02; -2,58)
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w 3 miesiącu badania.						
8	18,8	171	21,5	173	<0,00001	-2,7 (-3,52; -1,88)
10	17,2	171	20,4	173	<0,00001	-3,2 (-4,00; -2,40)

Analiza skuteczności wykazała, że podanie leku złożonego **brynzolamid 1% i tymolol 0,5%** wiązało się z **większym obniżeniem średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP)** niż przy stosowaniu monoterapii lekiem brynzolamid 1%. Różnica między grupą pacjentów leczonych B/T, a tą leczoną B dla pierwszorzędowego punktu końcowego (pomiar średniego IOP o godzinie 8 i 10 w 6 miesiącu badania) była **istotna klinicznie i statystycznie**. Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki dla 8 wybranych ośrodków, gdzie dokonywano dodatkowych pomiarów, które również wskazywały na **istotne statystycznie większe obniżenie IOP** u osób stosujących **B/T**.

Oprócz wyników analiz przedstawionych w powyższej tabeli, analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera również wyniki przedstawiające zmianę średniego IOP w stosunku do wartości początkowych mierzoną w 2 tygodniu, 3 i 6 miesiącu. Dla brynzolamidu i tymololu zmiana ta podczas różnych pomiarów wahała się między 8, a 8,7 mmHg natomiast dla samego brynzolamidu było to między 5,1, a 5,6 mmHg. Zmiany w stosunku do wartości początkowych przy zastosowaniu brynzolamidu/tymololu i brynzolamidu zostały ze sobą zestawione. Różnicę pomiędzy tymi wartościami przy każdym z pomiarów wskazywały na **istotne statystycznie większe obniżenie IOP w stosunku do wartości początkowych** przy zastosowaniu połączenia **brynzolamidu i tymololu**.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono również dane dotyczące odsetka chorych, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mmHg, czyli wartości zmniejszającej ryzyko rozwoju i progresji jaskry. Pomiarów dokonano w 2 tygodniu, 3 i 6 miesiącu badania, a wyniki dla brynzolamidu i tymololu wynosiły najmniej 33,3%, a najwięcej 61,7%. Dla brynzolamidu odsetek osób z średnim IOP < 18 mmHg wynosił najmniej 22,5%, a najwięcej 38,2%. Odsetek chorych, którzy uzyskali **średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) poniżej 18 mmHg** co najmniej raz w czasie trwania badania był **istotnie statystycznie większy w grupie pacjentów leczonych B/T** w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących B we wszystkich badanych punktach czasowych.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Azarga (brynzolamid/tymolol) do najczęściej występujących działań niepożądanych leku należy zaliczyć zaburzenia smaku, niewyraźne widzenie, ból oka, podrażnienie oka i uczucie obecności ciała obcego w oczach.

Brynzolamid/tymolol vs dorzolamid/tymolol

Analiza bezpieczeństwa stosowania leku brynzolamid/tymolol w porównaniu do leku dorzolamid/tymolol została oparta na 3 randomizowanych badaniach klinicznych (Manni 2009, Mundorf 2008 i Vold 2008). W przypadku części punktów końcowych ocenianych w badaniu Manni 2009 i Mundorf 2008 zastosowano syntezę ilościową wyników pomimo znacznej różnicy w okresie obserwacji i schemacie badania, odpowiednio 12 miesięcy, schemat równoległy i 3 dni schemat naprzemianległy.

Wnioskowanie, co do występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Mundorf 2008 posiada ograniczenie w postaci braku fazy wymywania leku, pomiędzy zastosowaniem drugiej interwencji w ramach schematu naprzemianległego.

W badaniu Vold 2008 po tygodniowej terapii oceniano u pacjentów (przy użyciu 5 stopniowej skali) poziom dyskomfortu ocznego. Dyskomfort został zdefiniowany, jako jedno z następujących zdarzeń niepożądanych: pieczenie, klucie/szczypanie, uczucie gorąca lub ciepła, ostry lub piekący ból. Ponadto w badaniu

Mundorf 2008 przedstawiono wyniki dotyczące preferencji pacjentów wobec jednej z dwóch terapii i średniego stopnia dyskomfortu, ocenianego przy użyciu dziesięciostopniowej skali.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa w badaniach Manni 2009 i Mundorf 2008 oraz wyniki z badania Vold 2008.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania leku brynzolamid/tymolol z lekiem dorzolamid/tymolol. (podkreślono wyniki istotne statystycznie)

Punkt końcowy	Liczba badań	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		B/T	D/T		
Metaanaliza badań Manni 2009 i Mundorf 2008					
Niewyraźne widzenie	2	27/349 (7,7%)	2/346 (0,6%)	13,43 (3,23; 55,89)	0,08 (-0,04; 0,21)
Podrażnienie oka	2	13/349 (3,7%)	45/346 (13%)	0,29 (0,16; 0,52)	-0,09 (-0,13; -0,05)
Ból oka	2	7/349 (2,0%)	24/346 (6,9%)	0,29 (0,13; 0,66)	-0,05 (-0,08; -0,02)
Uczucie obecności ciała obcego w oku	2	4/349 (1,1%)	1/346 (0,3%)	2,97 (0,47; 18,75)	0,01 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia smaku	2	8/349 (2,3%)	6/346 (1,7%)	1,29 (0,47; 3,54)	0,01 (-0,02; 0,03)
Pozostałe wyniki badania Manni 2009					
Działania niepożądane łącznie	1	31/220 (14,1%)	50/217 (23%)	0,61 (0,41; 0,92)	-0,09 (-0,16; -0,02)
Ciężkie działania niepożądane [reakcja alergiczna]	1	0/220 (0%)	1/217 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,03)	-0,005 (-0,02; 0,01)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	1	5/220 (2,3%)	5/217 (2,3%)	0,99 (0,29; 3,36)	0,0 (-0,03; 0,03)
Działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia	1	3/220 (1,4%)	8/217 (3,7%)	0,37 (0,10; 1,38)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Przekrwienie oka	1	1/220 (0,5%)	3/217 (1,4%)	0,33 (0,03; 3,14)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Niewyraźne widzenie	1	8/220 (3,6%)	1/217 (0,5%)	7,89 (0,996; 62,56)	0,03 (0,01; 0,06)
Pozostałe wyniki badania Mundorf 2008					
Zwiększone łzawienie	1	0/129 (0%)	1/129 (0,8%)	0,33 (0,01; 8,11)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Niewyraźne widzenie	1	19/129 (14,8%)	1/129 (0,8%)	19 (2,58; 139,83)	0,14 (0,08; 0,20)
Wyniki badania Vold 2008					
Brak dyskomfortu	1	23/47 (48,9%)	7/47 (14,9%)	3,29 (1,56; 6,91)	0,34 (0,16; 0,52)
Mały dyskomfort	1	16/47 (34,0%)	18/47 (38,3%)	0,89 (0,52; 1,52)	-0,04 (-0,24; 0,15)
Średni dyskomfort	1	5/47 (10,6%)	13/47 (27,7%)	0,38 (0,15; 0,99)	-0,17 (-0,33; -0,01)
Duży dyskomfort	1	2/47 (4,3%)	8/47 (17,0%)	0,25 (0,06; 1,12)	-0,13 (-0,25; -0,01)
Bardzo duży dyskomfort	1	1/47 (2,1%)	1/47 (2,1%)	1,00 (0,06; 15,52)	0,00 (-0,06; 0,06)

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym notowanym w grupie pacjentów przyjmujących B/T było niewyraźne widzenie, które odnotowano u 7,7% pacjentów. W grupie pacjentów przyjmujących D/T zdarzeniem tym było podrażnienie oka, które wystąpiło u 13% pacjentów. Wyniki metaanalizy badań Manni 2009 i Mundorf 2008 wykazały **istotnie statystycznie, większe ryzyko wystąpienia niewyraźnego widzenia** w grupie pacjentów stosujących **brynzolamid/tymolol** niż w grupie stosującej dorzolamid/tymolol. Natomiast w grupie pacjentów przyjmujących B/T zanotowano **statystycznie istotne, mniejsze ryzyko wystąpienia podrażnienia, czy bólu oka** w porównaniu do pacjentów leczonych D/T.

Ponadto analiza wyłącznie wyników badania Manni 2009 wykazała **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupie osób stosujących połączenie B/T**. Jedynym ciężkim działaniem niepożądanym zaobserwowanym w tym badaniu była wymagająca hospitalizacji reakcja alergiczna na lek dorzolamid/tymolol.

W badaniu Vold 2008 mały, średni i duży dyskomfort odnotowywano rzadziej w grupie pacjentów leczonych B/T w stosunku do grupy przyjmującej D/T. Ryzyko występowania **średniego dyskomfortu** było **istotnie statystycznie mniejsze** w grupie osób stosujących **lek złożony brynzolamid/tymolol** w porównaniu do grupy przyjmującej D/T. W grupie pacjentów leczonych połączeniem **B/T istotnie statystycznie częściej obserwowano brak dyskomfortu** (RR= 3,29 [95%CI: 1,56; 6,91]). Dodatkowo średni stopień dyskomfortu oceniono w badaniu Mundorf 2008 (wyniku nie zaprezentowano w powyższej tabeli). Zaobserwowano, że

średni stopień dyskomfortu jest istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów przyjmujących B/T w porównaniu do pacjentów leczonych D/T zarówno w populacji ITT (MD = -1,50 [95% CI: -2,02; -0,98], $p < 0,00001$), jak i w populacji chorych, którzy wskazali jeden z badanych leków jako preferowany (MD = -1,80 [95% CI: -2,36; -1,24], $p < 0,00001$).

Oprócz wyników przedstawionych w powyższej tabeli, analiza kliniczna wnioskodawcy zawierała wyniki z badania Mundorf 2008 dotyczące preferencji pacjentów. Głównym punktem końcowym w tym badaniu była preferencja pacjentów, co do jednej ze stosowanych naprzemiennie terapii (B/T lub D/T). Spośród 129 pacjentów w badaniu, 106 (82%) z nich wyraziło zdanie, co do swojej preferencji. W 79,2% przypadków była to **preferencja leku złożonego brynzolamid/tymolol** w stosunku do leku złożonego dorzolamid/tymolol. Jest to wynik **istotny statystycznie** (RR=3,82 [95%CI: 2,6; 5,61], RD=0,58 [95%CI: 0,48; 0,69], NNT=1 [95%CI: 1;2])

Z metaanalizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę wynika, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u osób stosujących B/T są **te same zdarzenia, które występują w Charakterystyce Produktu Leczniczego Azarga (brynzolamid/tymolol)**.

Brynzolamid/tymolol vs brynzolamid

W analizie bezpieczeństwa porównującej stosowanie leku złożonego brynzolamid/tymolol z monoterapią brynzolamidem wzięto pod uwagę 1 randomizowane badanie kliniczne (Kaback 2008). Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy, gdzie populacja z podawanym B/T lub B wynosiła 348 osób – pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania leku brynzolamid/tymolol z lekiem brynzolamid, opracowane na podstawie 1RCT - Kaback 2008 (podkreślono wyniki istotne statystycznie).

Punkt końcowy	n/N (%)		Metaanaliza wnioskodawcy	
	B/T	B	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	8/174 (4,6%)	3/174 (1,7%)	2,67 (0,72; 9,88)	0,03 (-0,01; 0,07)
Niewyraźne widzenie	6/174 (3,4%)	5/174 (2,9%)	1,2 (0,37; 3,86)	0,01 (-0,03; 0,04)
Podrażnienie oka (pieczenie)	5/174 (2,9%)	2/174 (1,1%)	2,5 (0,49; 12,71)	0,02 (-0,01; 0,05)
Punktowate zapalenie rogówki	3/174 (1,7%)	1/174 (0,6%)	3,0 (0,32; 28,56)	0,01 (-0,01; 0,03)
Ból oka (kłucie)	2/174 (1,1%)	1/174 (0,6%)	2,0 (0,18; 21,85)	0,01 (-0,01; 0,03)
Przekrwienie spojówek	2/174 (1,1%)	2/174 (1,1%)	1,0 (0,14; 7,02)	0,00 (-0,02; 0,02)
Suchość oka	0	1/174 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Świąd oka	2/174 (1,1%)	1/174 (0,6%)	2,0 (0,18; 21,85)	0,01 (-0,01; 0,03)
Uczucie obecności ciała obcego w oku	1/174 (0,6%)	1/174 (0,6%)	1,0 (0,06; 15,86)	0,00 (-0,02; 0,02)
Przekrwienie oka	1/174 (0,6%)	1/174 (0,6%)	1,0 (0,06; 15,86)	0,00 (-0,02; 0,02)
Obecność wydzieliny w oku	0	1/174 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Zaburzenia nabłonka rogówki	1/174 (0,6%)	0	3,0 (0,12; 73,14)	0,01 (-0,01; 0,02)
Światłowstręt	0	1/174 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Obrzęk powiek	0	1/174 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Nudności	0	2/174 (1,1%)	0,2 (0,01; 4,14)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Wymioty	0	1/174 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Obniżenie ciśnienia krwi	2/174 (1,1%)	0	5,0 (0,24; 103,4)	0,01 (-0,01; 0,03)
Zaburzenia smaku	2/174 (1,1%)	8/174 (4,6%)	0,25 (0,05; 1,16)	-0,03 (-0,07; 0,0004)
Ból głowy	0	1/174 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Ból gardła i krtani	1/174 (0,6%)	1/174 (0,6%)	1,0 (0,06; 15,86)	0,00 (-0,02; 0,02)
POChP	1/174 (0,6%)	0	3,0 (0,12; 73,14)	0,01 (-0,01; 0,02)
Obrzęk wokół oczu	0	1/174 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)

W badaniu Kaback 2008 zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 4,6% pacjentów stosujących B/T i u 1,7% stosujących B. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących B/T było niewyraźne widzenie 3,4%, podrażnienie oka (pieczenie) 2,9% i punktowate zapalenie

rogówki 1,7%. W grupie pacjentów stosujących monoterapię lekiem brynzolamid najczęściej występowało zaburzenie smaku 4,6% i niewyraźne widzenie 2,9%.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii. Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego złożonego brynzolamid/tymolol nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). (stan wiedzy na dzień 03.04.2013)

W opublikowanym w 2009 r. 308 numerze czasopisma *La Revue Prescrire* (wersja francuskojęzyczna) w opinii autorów artykułu najczęściej stosowanym lekiem, we wskazaniu: 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, jest latanoprost/tymolol. Profil bezpieczeństwa brynzolamidu/tymololu nie przedstawia się lepiej niż dorzolamidu/tymololu. W opinii autorów artykułu nie ma przekonujących argumentów za zmianą dotychczas stosowanego zakresu leczenia [Źródło: *Prescrire* 2009].

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawcy odnaleziono łącznie 4 randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym:

- badania porównujące B/T z D/T: Manni 2009, Vold 2008, Mundorf 2008,
- badania porównujące B/T z B: Kaback 2008.

Do najistotniejszych ograniczeń analizy należy zaliczyć znaczną heterogeniczność badań, w tym różne hipotezy badawcze, różnorodny okres obserwacji, zróżnicowaną liczebność populacji, niejednorodne punkty końcowe oraz różne metody pomiarów punktów końcowych. Ze względu na przedstawione czynniki możliwe było przeprowadzenie jedynie jednej metaanalizy łączącej w sobie wyniki z więcej niż jednego badania.

Kolejne ograniczenie dotyczy badania Mundorf 2008, które jako jedyne zostało przeprowadzone w schemacie naprzemianległym (ang. *cross-over study*), w odróżnieniu od pozostałych badań przeprowadzonych w schemacie równoległym (ang. *parallel-group trial*). W badaniu Mundorf 2008 brak fazy wymywania leku pomiędzy kolejno stosowanymi produktami leczniczymi wpływa na wiarygodność wyników, które należy interpretować z odpowiednią dozą ostrożności.

Ocena skuteczności

•porównanie B/T vs D/T

Analiza skuteczności wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnim IOP podczas pomiarów w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy):

- pomiar o godzinie 8: B/T vs D/T; MD = -0,5 mmHg (95%CI: -1,2; 0,3), p = 0,224,
- pomiar o godzinie 10: B/T vs D/T; MD = -0,1 mmHg (95%CI: -0,8; 0,6), p = 0,751,
- pomiar o godzinie 16: B/T vs D/T; MD = 0,1 mmHg (95%CI: -0,6; 0,9), p = 0,701.

Górne granice 95% przedziału ufności podczas trzech pomiarów (o 8, 10 i 16 godzinie) w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiły odpowiednio 0,3 mmHg, 0,6 mmHg i 0,9 mmHg. Wyniki te są niższe od różnicy znamiennej klinicznie 1,5 mmHg.

Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mmHg (wartość zmniejszająca ryzyko rozwoju i progresji jaskry) był porównywalny w obu grupach, jedynie podczas pomiaru o godzinie 10 w 2 tygodniu badania zaobserwowano istotną statystycznie większą liczbę osób, które uzyskały IOP poniżej 18 mmHg w grupie przyjmującej brynzolamid/tymolol niż w grupie osób stosujących dorzolamid/tymolol. (RR=1,20 [95% CI: 1,002; 1,44], p=0,05; RD=0,10 [95% CI: 0,003; 0,20], p=0,04; NNT12 mies.=9 [95% CI: 4; 360]).

•porównanie B/T vs B

Analiza skuteczności wykazała, że podanie pacjentom leku złożonego brynzolamid/tymolol (B/T) wiązało się z większym obniżeniem IOP niż przy leczeniu pacjentów za pomocą brynzolamidu (B). Różnica w uzyskanym średnim IOP przez pacjentów leczonych B/T, a leczonych B dla pomiaru w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) była istotna klinicznie i statystycznie:

- pomiar o godzinie 8: B/T vs D/T; MD= -2,9 mmHg (95%CI: -3,76; -2,04), p<0,00001,

- pomiar o godzinie 10: B/T vs D/T; MD=-2,7 mmHg (95%CI: -3,57; -1,83), p<0,00001.

Analiza wskazuje również na istotne statystycznie większe obniżenie IOP w stosunku do wartości początkowych przy zastosowaniu połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do leczenia brynzolamidem. Pomiar odsetka chorych, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mmHg, dokonany w 2 tygodniu, 3 i 6 miesiącu badania wobec grupy pacjentów leczonych B/T wynosiły najmniej 33,3%, a najwięcej 61,7%. Dla pacjentów leczonych brynzolamidem odsetek osób z średnim IOP < 18 mmHg wynosił najmniej 22,5%, a najwięcej 38,2%. Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mmHg, co najmniej raz w czasie trwania badania, był istotnie statystycznie większy w grupie pacjentów leczonych B/T w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących B we wszystkich badanych punktach czasowych. Wyniki wskazują na większą skuteczność leku brynzolamid/tymolol w stosunku do leku brynzolamidu.

Ocena bezpieczeństwa

Z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę wynika, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u osób stosujących B/T są te same zdarzenia, które występują w Charakterystyce Produktu Leczniczego Azarga.

•porównanie B/T vs D/T

Wyniki porównania bezpieczeństwa stosowania połączeń B/T i D/T dotyczące zdarzeń niepożądanych nie dają jednoznacznych dowodów wskazujących na wyższe korzyści którejkolwiek z opcji terapeutycznych. W grupie pacjentów leczonych B/T istotnie statystycznie częściej w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących D/T występowało niewyraźne widzenie (RR = 13,43 [95%CI: 3,23; 55,89]). Z kolei w grupie pacjentów leczonych B/T istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu do grupy pacjentów leczonych D/T występowało podrażnienia oka (RR= 0,29 [95%CI: 0,16; 0,52]) oraz bólu oka (RR= 0,29 [95%CI: 0,13; 0,66]).

Wyniki dotyczące dyskomfortu ocznego i preferencji pacjentów odnośnie do jednej ze stosowanych terapii wskazują na przewagę B/T w stosunku do D/T. W grupie pacjentów leczonych za pomocą B/T w porównaniu do grupy przyjmującej D/T istotnie statystycznie częściej obserwowano brak dyskomfortu (RR = 3,29 [95%CI: 1,56; 6,91]), natomiast średni dyskomfort był istotnie statystycznie niższy (RR = 0,38 [95%CI: 0,15; 0,99]). W badaniu Mundorf 2008 wykazano, iż większość pacjentów stosujących na przemian lek B/T i D/T preferuje, połączenie brynzolamidu/tymololu (79,2% pacjentów).

•porównanie B/T vs B

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania B/T z B nie można wnioskować o przewadze jednej z porównywanych interwencji. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących B/T było niewyraźne widzenie (3,4% pacjentów), podrażnienie oka (pieczenie) (2,9% pacjentów) i punktowate zapalenie rogówki (1,7% pacjentów). W grupie pacjentów stosujących monoterapię lekiem brynzolamid najczęściej występowało zaburzenie smaku (4,6% pacjentów) oraz niewyraźne widzenie (2,9% pacjentów).

Pozostałe badania

Dodatkowo odnaleziono również 2 opracowania wtórne: Cheng 2012 i Beckers 2009, które potwierdzają wyniki z przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę, przy czym w badaniu Cheng 2012 za najskuteczniejszą metodę uznaję się nie wybrane jako komparator leki złożone latanoprost/tymolol i trawoprost/tymolol.

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji odnaleziono jedno pierwotne badanie, które zostało opublikowane po dacie złożenia wniosku - Sanseau 2013 (w konsekwencji nie włączone do analizy). Badanie to również potwierdza wyniki z przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach wyszukiwania opublikowanych analiz ekonomicznych, przeprowadzonego przez Wnioskodawcę dla połączenia brynzolamidu i tymololu przeszukiwano bazy PubMed, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre*

for Reviews and Dissemination (CRD) oraz Cost-effectiveness Analysis Registry (CEAR) z datą odcięcia 28 lutego 2013 r.

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

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga) w celu obniżania 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 porównaniu do produktów jednoskładnikowych oraz dodatkowo w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów.

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, opierając się na wynikach analizy efektywności klinicznej, uwzględniając głównie wnioski z badania Manni 2009. Wyniki porównania skuteczności stosowania połączeń brynzolamidu i tymololu (B/T) oraz dorzolamidu i tymololu (D/T) w oparciu o badanie Manni 2009 potwierdzają testowaną hipotezę badawczą *noninferiority* tzn., iż badana interwencja B/T jest nie gorsza niż D/T pod względem skuteczności obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono również badania Vold 2008 oraz Mundorf 2008, w których testowano hipotezę *superiority* i wykazano, iż stosowanie połączenia B/T zamiast D/T jest bardziej korzystne pod względem stopnia dyskomfortu po aplikacji leków oraz preferencji pacjenta. Wnioskodawca nie zdecydował się jednak na przedstawienie analizy kosztów-żyteczności (bądź analizy kosztów-efektywności), argumentując to w następujący sposób:

- „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”.
- „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”.

Porównywane interwencje

- połączenie brynzolamidu i tymololu vs brynzolamid, tymolol
- połączenie brynzolamidu i tymololu vs połączenie dorzolamidu i tymololu

Komentarz analityków AOTM: Należy zwrócić uwagę, iż przegląd systematyczny przedłożony przez Wnioskodawcę nie obejmował badań dotyczących stosowania brynzolamidu oraz tymololu podawanych osobno w postaci terapii skojarzonej, w związku z tym nie jest zasadne przeprowadzenie porównania obejmującego taki rodzaj terapii.

Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Horyzont czasowy

1 rok

Dyskontowanie

Nie dotyczy

Koszty

Koszt nabycia substancji czynnych.

Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat sposobu walidacji przekazanego modelu.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie może być jednak uzasadnione i uznane za podejście konserwatywne. Większa skuteczność połączenia brynzolamidu i tymololu nad brynzolamidem w monoterapii oraz nad połączeniem dorzolamidu i tymololu (w kontekście preferencji chorych), przy założeniu skuteczności na poziomie brynzolamidu i tymololu stosowanego w monoterapii [redacted]”
- „W analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.”
- „Ze względu na uproszczony charakter analizy 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) i [redacted] wydaje się być uzasadniony”.
- „Założono stały poziom marż hurtowych w horyzoncie czasowym analizy, co jest założeniem upraszczającym. Ustawowe obniżenie marży hurtowej z 7% w 2012 r. do 6% w 2013 r. w identyczny sposób obniża ceny analizowanych leków, i nie ma wpływu na wnioskowanie. Przyjęte marże odpowiadają stanowi faktycznemu na dzień przygotowania analizy, co jest zgodne z §2 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań (...).”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ porównanie z preparatem zawierającym połączenie dorzolamidu i tymololu - TAK ▪ porównanie z preparatami jednoskładnikowymi brynzolamid, tymolol - NIE (przeгляд systematyczny przedłożony przez Wnioskodawcę nie obejmował badań dotyczących stosowania brynzolamidu oraz tymololu podawanych osobno w postaci terapii skojarzonej, w związku z tym nie jest zasadne przeprowadzenie porównania obejmującego taki rodzaj terapii)
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-

Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	nie dotyczy	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	-

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wykorzystał jedynie dane kosztowe, co można uznać za ograniczenie analizy. Mając jednak na uwadze wyniki przeglądu systematycznego, przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wydaje się uzasadnione.

Należy także zauważyć, iż w 2 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych z 2010 roku CADTH oraz PBAC, w ramach analizy ekonomicznej również dokonano porównania jedynie kosztów stosowania leku Azarga z kosztami stosowania komparatora (Cosopt - preparat złożony zawierający dorzolamid + tymolol, a także brynzolamid w skojarzeniu z tymololem).

Przedłożona analiza ekonomiczna nie obejmuje analizy wrażliwości, co jest niezgodne z wymogami zawartymi w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (§ 5. ust. 1 pkt 2 oraz § 5. ust. 9 pkt 1–3).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa [redacted] perspektywa NFZ oraz wspólna.

	Nazwa	Koszt PLN/opak	Koszt DDD* PLN	Liczba DDD	Roczny koszt PLN/opak	Różnica, PLN
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych					
	Azarga					
	Cosopt	30,90	1,24	365	451,14	
	Dotiteva	25,17	1,01	365	367,48	
	Oftidorix	24,03	0,96	365	350,84	
	Rozacom	30,90	1,24	365	451,14	
	Tymolamid	25,74	1,03	365	375,80	
	Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy					
	Azarga					
	Cosopt	44,40	1,78	365	648,24	
	Dotiteva	28,37	1,13	365	414,20	
	Oftidorix	27,23	1,09	365	397,56	
	Rozacom	34,10	1,36	365	497,86	
	Tymolamid	28,94	1,16	365	422,52	

Nazwa	Koszt PLN/opak	Koszt DDD* PLN	Liczba DDD	Roczny koszt PLN/opak	Różnica, PLN
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych					
Azarga					
Cosopt	30,90	1,24	365	451,14	
Dotiteva	25,17	1,01	365	367,48	
Oftidorix	24,03	0,96	365	350,84	
Rozacom	30,90	1,24	365	451,14	
Tymolamid	25,74	1,03	365	375,80	
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy					
Azarga					
Cosopt	44,40	1,78	365	648,24	
Dotiteva	28,37	1,13	365	414,20	
Oftidorix	27,23	1,09	365	397,56	
Rozacom	34,10	1,36	365	497,86	
Tymolamid	28,94	1,16	365	422,52	

* 25 DDD/opakowanie

Z perspektywy płatnika publicznego, roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w zakresie [redacted].

Natomiast w wariancie [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu oszacowany koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w zakresie [redacted].

Z perspektywy wspólnej, [redacted], roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu oszacowany koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w zakresie [redacted].

Natomiast w [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu oszacowany koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w przedziale [redacted].

Komentarz analityków AOTM: Wnioskodawca przedstawił również oszacowania rocznych kosztów stosowania preparatu Azarga w porównaniu z kosztami jednoczesnego stosowania preparatów jednoskładnikowych Azopt (brynzolamid) oraz Oftensin (tymolol) u jednego pacjenta. Jednakże należy zwrócić uwagę, iż przegląd systematyczny przedłożony przez Wnioskodawcę nie obejmował badań dotyczących stosowania brynzolamidu oraz tymololu podawanych osobno w postaci terapii skojarzonej. W związku z tym nie jest zasadne przeprowadzenie w analizie ekonomicznej porównania obejmującego taki rodzaj terapii.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Oszacowanie ceny progowej – analiza podstawowa ([redacted] perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy).

Nazwa leku	Cena zbytu netto PLN/opak.	[redacted]			[redacted]		
		Cena detaliczna, PLN/opak.	Cena progowa* PLN	Redukcja %	Cena detaliczna, PLN/opak.	Cena progowa* PLN	Redukcja %
Azarga	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Cosopt	33,00	44,40	[redacted]	[redacted]	44,40	[redacted]	
Dotiteva	19,00	28,37	[redacted]	[redacted]	28,37	[redacted]	
Oftidorix	18,00	27,23	[redacted]	[redacted]	27,23	[redacted]	
Rozacom	24,00	34,10	[redacted]	[redacted]	34,10	[redacted]	
Tymolamid	19,50	28,94	[redacted]	[redacted]	28,94	[redacted]	

*cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem interwencji, a kosztem komparatora jest równa zero.

Cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem wnioskowanej interwencji, a kosztem komparatora jest równa zero mieści się w przedziale [redacted] w zależności od zastosowanego porównania z preparatami złożonymi połączenia dorzolamidu z tymololem.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości, argumentując to następująco „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) i zadeklarowanej przez Wnioskodawcę ceny połączenia brynzolamidu i tymololu wydaje się być uzasadniony”.

Komentarz analityków AOTM: Mając na uwadze powyższe, należy uznać za niespełniony wymóg przedstawienia analizy wrażliwości zawarty w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań (§5. ust. 1 pkt 2 oraz §5. ust. 9 pkt 1-3).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga) w celu obniżania 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 porównaniu do produktów jednoskładnikowych oraz dodatkowo w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu.

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, w której przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

Z perspektywy płatnika publicznego, [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w zakresie [redacted]

Natomiast w wariantcie [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu oszacowany koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w zakresie [redacted]

Z perspektywy wspólnej, [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu oszacowany koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w zakresie [redacted]

Natomiast w [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu oszacowany koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w przedziale [redacted]

Cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem wnioskowanej interwencji, a kosztem komparatora jest równa zero mieści się w [redacted] w zależności od zastosowanego porównania z preparatami złożonymi połączenia dorzolamidu z tymololem.

W przedłożonej analizie ekonomicznej brak jest analizy wrażliwości, co jest niezgodne z wymogami zawartymi w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (§ 5. ust. 1 pkt 2 oraz § 5. ust. 9 pkt 1–3).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego

(ang. *intraocular pressure*, IOP) u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią chorzy z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (IOP) w przebiegu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP, co odpowiada zapisom z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Założenia dotyczące populacji docelowej oraz wielkości sprzedaży oparto na zużyciu aktualnie refundowanych leków w grupie limitowej nr 212.2 (Leki przeciwjaskrowe i złożone z lekami beta adrenolitycznymi, leki alfa adrenergiczne do stosowania do oczu) która grupa wg informacji z wniosku jest docelową grupą limitową dla połączenia brynzolamidu i tymololu. Ponadto w ramach analizy wnioskodawcy analizie poddano także zużycie produktów leczniczych zawierających w swoim składzie tymolol tj. grupa nr 213.2 (Leki przeciwjaskrowe – beta-adrenolityki do stosowania do oczu). Podstawą obliczeń liczby pacjentów były założenia oparte na liczbie sprzedanych i refundowanych dotychczas ze środków publicznych opakowań w roku 2012, leków z grup limitowych 212.2 oraz 213.2.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jak i z perspektywy chorego ponoszącego część kosztów zakupu leków.

Horyzont czasowy

Autorzy analizy przyjęli 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2013 (I rok analizy) i 2014 (II rok analizy).

Kluczowe założenia

Podstawą szacowania populacji docelowej dla produktu leczniczego Azarga były obliczenia oparte na analizie zużycia leków w grupie limitowej nr 212.2 (Leki przeciwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, i złożone z lekami beta adrenolitycznymi, leki alfa adrenergiczne do stosowania do oczu). Ponadto analizowano zużycie preparatów tymololu w ramach grupy limitowej 213.2 (Leki przeciwjaskrowe beta-adrenolityki do stosowania do oczu). Zużycie leków w 2012 r. oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży według kodów EAN (dane dostępne do września 2012 r.). Informacja publikowana jako Komunikaty DGL. Dane te ekstrapolowano do końca 2012 r. przy założeniu zużycia w miesiącach październik-grudzień na poziomie średniej wartości z poprzednich 9 miesięcy 2012 r. Wartości sprzedaży w styczniu i lutym 2012 r. ze względu na skutki wprowadzenia ustawy refundacyjnej i przejściową destabilizację struktury rynku skorygowano. Wartości sprzedaży w styczniu i lutym 2012 r. przyjęto jako średnią z 3 miesięcy: grudnia 2011 r., stycznia 2012 r. i lutego 2012. Na podstawie dostępnych danych z komunikatów DGL oszacowano liczbą sprzedanych DDD (przy założeniu, że liczba DDD przypadająca na opakowanie leku wynosi ok. 16,67 dla produktów jednoskładnikowych oraz 25 dla pozostałych produktów). Z liczby sprzedanych DDD w roku 2012 oszacowano liczbę pacjentów leczonych preparatami z grupy limitowej 212.2 oraz 213.2 (dla tymololu).

Liczbę pacjentów leczonych w kolejnych dwóch latach analizy wyznaczono na podstawie prognozy zmiany struktury rynku. Powyższa prognozę oparto na danych przekazanych przez podmiot odpowiedzialny bazując na badaniach rynkowych tj.: *”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 urealnienie tych danych oraz dostosowania ich do polskich uwarunkowań”*.

Komentarz analityków AOTM: Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza bazuje na danych pochodzących wyłącznie ze sprzedaży, nie jest to wariant oparty na założeniach populacyjnych. Autorzy analizy odnoszą się do szacowania potencjalnej populacji pacjentów tylko w kontekście grupy limitowej nr 212.2 (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) nie rozważając przy tym możliwości potencjalnego przejścia na wnioskowaną terapię chorych leczonych lekami finansowanymi obecnie w innych grupach limitowych. W analizie przyjęto jedynie rozpatrywanie liczby pacjentów leczonych produktami leczniczymi finansowanymi ze środków publicznych w dwóch grupach

limitowych tj. wnioskowanej grupie 212.2 oraz grupie 213.2 (w zakresie danych dla tymololu). Eksperti, do których zwrócił się AOTM wskazali także na leki stosowane obecnie w ocenianym wskazaniu, które finansowane są w ramach innych grup limitowych i które mogą stanowić alternatywę terapeutyczną dla ocenianej interwencji.

Ponadto założenia dotyczące prognozy zmian w analizowanej grupie oparto na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę gdzie ich podstawą były badania rynkowe dla „dla kilku krajów europejskich o zbliżonej charakterystyce oraz dojrzałości rynku oraz o wiedzę ekspercką oraz doświadczenie pracowników polskiego oddziału firmy Alcon”. Wyjaśnienia tak przekazane są niepełne i niewystarczające, autorzy analizy nie podali metodologii wyboru ani konkretnych nazw dla „krajów europejskich o zbliżonej charakterystyce oraz dojrzałości rynku”.

Podsumowując ograniczeniem analizy opartej na danych sprzedażowych jest brak rzeczywistych danych na temat liczebności populacji docelowej. Dane sprzedażowe pozwalają na ewentualne prognozy dotyczące liczby pacjentów leczonych, a nie liczby pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia.

Komentarz analityków AOTM: Mając na uwadze powyższe, należy uznać za niespełniony wymóg przedstawienia oszacowania docelowej populacji w wariancie epidemiologicznym, zawarty w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań §6. ust. 3 Rozporządzenia.

Autorzy analizy przedstawili dwa scenariusze opisujące skutki finansowe:

- scenariusz istniejący - zakładający stosowanie aktualnie refundowanych leków z grup limitowych 212.2 oraz 213.2 (w zakresie danych dotyczących tymololu), (stan obecny przedstawiający brak finansowania Azarga) oraz
- scenariusz nowy – gdzie przyjęto stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oraz jego finansowanie w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ze środków publicznych (stan nowy przedstawiający finansowanie Azarga).

■ [REDAKTOWANE]
■ [REDAKTOWANE]

Przedstawiono jednoczynnikową analizę wrażliwości. Do parametrów badanych w ramach analizy wrażliwości należały:

- liczebność docelowej populacji bazującej na strukturze i wielkości rynku przejmowanego przez połączenie brynzolamidu i tymololu
- zmiany struktury w ramach scenariusza istniejącego.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym, pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego 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).

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

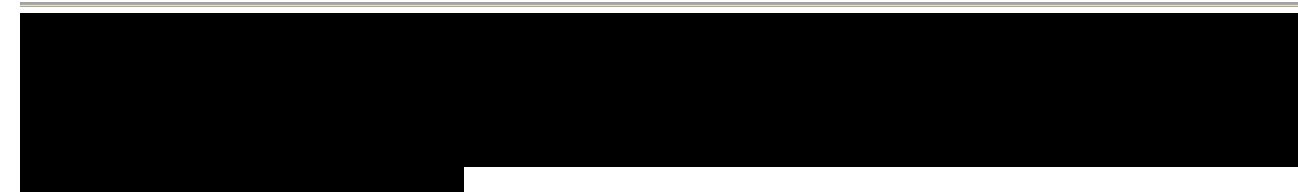
■ [REDAKTOWANE]

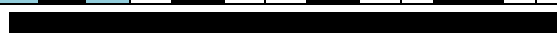
Koszty

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane nabyciem produktu leczniczego. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich.

Ponadto w treści analizy wskazano, iż przedstawione w niej wartości są wartościami zaokrąglonymi.

■ [REDAKTOWANE]





„Zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, koszt miesięcznej terapii nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej ani odpłatności na poziomie 50%, stąd wnioskodawca ubiega się o kwalifikację połączenia brynzolamidu i tymololu do odpłatności 30%”.





Czas terapii

W analizie długość terapii, niezależnie od stosowanego preparatu, przyjęto na 365 dni w ciągu roku, przyjęto także upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak jednoznacznych danych dotyczących przewidywanej liczby leczonych chorych (zużytych opakowań leku) w latach 2013-2014 oraz dynamiki zmian zużycia leków z grupy 212.2 pomimo braku refundacji leku Azarga® (zmiany w ramach scenariusza nowego w kolejnych latach). Skutkuje to koniecznością przyjęcia założeń co do wielkości sprzedaży zdefiniowanych grup lekowych bazując na badaniach rynkowych przeprowadzonych przez Wnioskodawcę i najlepszej wiedzy w kontekście przewag konkurencyjnych”.
- „Za punkt wyjścia do prognozowania rozwoju rynku przyjęto dane NFZ (dostępne do września 2012 r.), które stanowią aktualnie jedyne wiarygodne źródło informacji o historycznym zużyciu leku w warunkach polskich”.

1 Stan na dzień składania wniosku o objęcie refundacją tj. ceny leków przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.

- „Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie kosztów nabycia substancji czynnych, uznając że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, ze stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Założono pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez chorych i brak możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym”.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Zdaniem analityków AOTM przedstawiony mechanizm szacowania populacji poparty założeniami dotyczącymi sprzedaży jest niewystarczający. Przy szacowaniach przyszłej populacji pominięto analizę innych leków, które są obecnie finansowane w innych grupach limitowych. Analiza wnioskodawcy dotyczy jedynie zmian w grupie limitowej, która jest grupą docelową dla ocenianego leku. Brak jest szerszego ujęcia problemu i próby komentarza dotyczącego pozostałych terapii. Szacowanie populacji oparto także na danych pochodzących z innych krajów europejskich - dla których także nie podano szczegółowych zasad i metod określenia stopnia penetracji rynku. (patrz komentarz analityków rozdział 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy)
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK/?	Przyjęty horyzont czasowy w analizie wynosi 2 lata, jednakże przy przyjętych założeniach nie ma możliwości sprawdzenia czy w tym okresie dojdzie do ustabilizowania się analizowanego rynku.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Zgodne z obowiązującym obwieszczeniem na czas składania wniosku o objęcie refundacją
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Autorzy przedstawili własne argumenty, które ich zdaniem są uzasadnieniem zmian w rynku. Ponadto założenia dotyczące prognozy zmian w analizowanej grupie oparto na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę gdzie ich podstawą były badania rynkowe dla „dla kilku krajów europejskich o zbliżonej charakterystyce oraz dojrzałości rynku oraz o wiedzę ekspercką oraz doświadczenie pracowników polskiego oddziału firmy Alcon” Wyjaśnienia tak przekazane są niepełne i niewystarczające. Nie podano metodologii wyboru ani konkretnych nazw dla „krajów europejskich o zbliżonej charakterystyce oraz dojrzałości rynku”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono zmiany jakie zajdą w grupie limitowej do której aplikuje oceniany lek (grup nr 212.2) oraz w grupie nr 213.0 w której finansowany jest m.in. tymolol. Przegląd systematyczny przedłożony przez Wnioskodawcę nie obejmował badań dotyczących stosowania brynzolamidu oraz tymololu podawanych osobno w postaci terapii skojarzonej, w związku z tym nie jest zasadne przeprowadzenie porównania obejmującego taki rodzaj terapii
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Założenia dotyczące szacowania populacji docelowej w analizie wnioskodawcy zostały oparte na podstawie komunikatów DGL które zgodnie z art. 63 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. (Dz. U nr 122 poz. 696) o refundacji

		dotyczą publikacji danych o refundacji. Dane przekazane przez NFZ dotyczą ogólnej populacji, której udzielono świadczeń w ramach opieki ambulatoryjnej i szpitalnej, w związku z tym nie jest możliwe zestawienie ich z założeniami analizy wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany na receptę, odpłatność 30%
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Dołączenie do istniejącej grupy limitowej nr 212.2 (Leki przeciwwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, i złożone z lekami beta adrenolitycznymi, leki alfa adrenergiczne do stosowania do oczu
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	■	■
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

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

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej oszacowane przez Wnioskodawcę

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: 7 022 Rok 2: 11 077 (wg autorów analizy, populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których technologia może być stosowana odpowiada populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz nowy))
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 7 022 Rok 2: 11 077 Liczbę chorych stosujących leki z grupy 212.2. w 2012 roku: 143 tys. 2013: 143 666 2014: 143 509
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	W roku 2012: 47
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Pacjenci, u których jest ona obecnie stosowana tj 47 osób
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 7 022 Rok 2: 11 077

Autorzy analizy wskazują, iż populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana odpowiada populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz nowy analizy). Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią chorzy z rozpoznaniem odpowiadającym zapisom Charakterystyki Produktu Leczniczego Azarga.

Oszacowania populacji docelowej wskazane przez autorów analizy zostały oparte na danych sprzedażowych dotyczących innych leków finansowanych w grupie 212.2 oraz danych z innych krajów europejskich. Oszacowanie wielkości populacji nie zostało zatem oparte na danych epidemiologicznych.

Poniższa tabela podaje oszacowania ekspertów klinicznych, do których zwrócili się analitycy AOTM z prośbą o przedstawienie liczby osób, które będą leczone w ramach wnioskowanego wskazania (jaskra)

Tabela 26. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowiskach eksperckich.

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowiskach eksperckich
[REDAKTOWANE]	Brak w dostępnym piśmiennictwie odpowiednich polskich danych epidemiologicznych. Szacunkowe dane określają, że w Polsce jest ok. 200 tys. chorych na jaskrę, a zagrożonych rozwojem tej choroby jest ok. 600 tys. W tej grupie chorych część osób, moim zdaniem ok. 30 – 40% to pacjenci, u których stosowany jest więcej niż jeden lek przeciwjaskrowy w postaci kropli do oczu.
[REDAKTOWANE]	Brak oficjalnych i dostępnych danych epidemiologicznych. Według szacunków własnych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba chorych ze wskazaniem do stosowania preparatów łączonych zawierających inhibitor anhidrazy węglanowej i beta-bloker to ok. 140.000 osób (nowe wskazania w ciągu roku to ok. 10.000 osób z nowo zdiagnozowaną jaskrą pierwotną otwartego kąta/nadciśnieniem ocznym); ▪ preparat łączony brynzolamid + tymolol po objęciu refundacją ze środków publicznych mógłby być stosowany u ok. 40% chorych z podanym wskazaniem („Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia CWG”) - ocena własna.
[REDAKTOWANE]	W Polsce na jaskrę choruje ok. 2 % społeczeństwa i u większości pacjentów należy stosować leki miejscowe. Nie ma natomiast publikacji na temat tego jaka część pacjentów stosuje lek Azarga lub mogłaby go stosować gdyby lek ten był refundowany. Najprawdopodobniej można by go było zastosować u podobnej liczby pacjentów co leki tej samej grupy objęte refundacją (czyli dorzolamid + tymolol, np.Cosopt).
[REDAKTOWANE]	<p>Polskie Towarzystwo Profilaktyki Jaskry (PTPJ) oceniło ilość chorych na jaskrę z otwartym kątem w Polsce na około 750-800 tysięcy. Większość to przypadki jeszcze nierozpoznane (tak jak dzieje się to na całym świecie). W 1998 roku w poradniach jaskrowych w Polsce leczonych było tylko 64 tysiące chorych. W czasie trzyletniego programu (Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Jaskry i Ministerstwa Zdrowia) pod tytułem „Polsko, nie ślepnij” mającego na celu usprawnienie wczesnej diagnostyki i zwiększenie wykrywalności jaskry w Polsce - ilość leczonych zwiększyła się do 120 tysięcy.</p> <p>Obecnie wg oceny Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Jaskry ilość nowo wykrytych i leczonych z powodu jaskry w Polsce kształtuje się w granicach 150 tysięcy (włączając różne postacie tej choroby) co stanowi 19,7 % ogółu chorych na jaskrę w Polsce.</p> <p>Dokonany w ostatnich latach postęp we wczesnej diagnostyce jaskry daje nadzieje na wykrycie większej ilości Polaków chorujących już na jaskrę. Obliczamy, że rocznie ilość leczonych powinna powiększyć się o 10 do 12 %. W latach 2013-2014 powinna to być ilość 160-170 tysięcy leczonych z powodu jaskry.</p> <p>W tej grupie obejmującej różne postacie jaskry - około 1/3 (ok. 50 tysięcy osób) wymaga politerapii - a więc zastosowania więcej niż jednego leku. Możliwość zastosowania preparatu złożonego (brynzolamid/tymolol) w jednej dawce - jest korzystne dla chorego, bo przekłada się na mniejszą częstość wystąpienia działań niepożądanych.</p>

Autorzy analizy wskazują, iż populację docelową oszacowano na około 7 022 pacjentów w pierwszym oraz 11 077 pacjentów w drugim roku finansowania ze środków publicznych. Analizując przesłane opinie ekspertów, do których zwrócił się AOTM, można wnioskować iż wskazują one że szczegółowe oszacowania populacji docelowej jest trudne. Szacunki podawane przez Ekspertów dotyczące ogólnej liczby pacjentów chorujących na jaskrę to około 150 tys. pacjentów włączając różne postacie tej choroby (zakres od 140 tys. do 200 tys. wg różnych oszacowań). Odnośnie do przedstawienia oszacowania dotyczącego populacji docelowej zdania są podzielone, wg różnych opinii wynosić ona będzie od 50 tys. do 80 tys. pacjentów (tj. pacjentów, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP).

W dniu 28 marca 2013 otrzymano korespondencję Prezesa NFZ znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0104/W/08476/ALA będącą odpowiedzią na zapytanie o informację dotyczącą liczby pacjentów z uwzględnieniem wszystkich kodów wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 z uwzględnieniem kategorii H40 – Jaskra oraz podkategorii: H40.0, H40.1, H40.2, H40.3, H40.4, H40.4, H40.5, H40.5, H40.6, H40.8, H40.9 w latach 2010-10.2012 r. którym udzielono świadczeń w ramach lecznictwa szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z uwzględnieniem podziału na osoby dorosłe i ewentualnie dzieci. Dane przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 27. Liczba osób z rozpoznaniem jaskry – dane przekazane przez NFZ

Rozpoznanie główne wg ICD-10	Grupa wiekowa	2011*	2011*	2011*
H40 - jaskra	Dzieci	6 039	5 256	4 370
	Wszyscy	417 119	414 281	374 597
H40.0 – podejrzenie jaskry	Dzieci	2 963	3 902	4 894
	Wszyscy	78 632	102 340	129 644
H40.1- jaskra pierwotna z otwartym kątem przesączania	Dzieci	326	416	586
	Wszyscy	73 097	113 937	156 335
H40.2-jaskra pierwotna z zamkniętym kątem przesączania	Dzieci	14	44	59
	Wszyscy	10 431	13 740	16 330
H40.3- jaskra wtórna w urazach oka	Dzieci	30	29	25
	Wszyscy	794	1 147	1 274
H40.4-jaskra wtórna w stanach zapalnych oka	Dzieci	14	24	27
	Wszyscy	719	970	1 083
H40.5 – jaskra wtórna w innych chorobach oka	Dzieci	238	281	292
	Wszyscy	4 941	7 180	9 505
H40.6 – jaskra wtórna polekowa	Dzieci	4	7	12
	Wszyscy	116	155	214
H40.8 –inne postacie jaskry	Dzieci	115	124	190
	Wszyscy	4 897	9324	13 011
H 40.9- jaskra nie określona	Dzieci	59	82	74
	Wszyscy	1 400	2 953	3 654
ogółem	Dzieci	8 605	8 760	9 131
	Wszyscy	625 667	549 342	582 668

*przypis AOTM - wydaje się że oznaczenie w każdej z trzech kolumn dotyczących poszczególnych lat dotyczą kolejno 2010, 2011 oraz 2012 roku.

Komentarz analityków AOTM: Przekazane przez Prezesa NFZ dane dotyczą liczby pacjentów leczonych i sprawozdawanych w ramach świadczeń finansowanych w ramach lecznictwa szpitalnego i ambulatoryjnej, którym udzielono poszczególnych świadczeń (porady, zabiegi lub leczenie szpitalne) jednakże nie jest wiadome jak jest ono powiązane z liczbą pacjentów korzystających z leków refundowanych ze środków publicznych w leczeniu jaskry. Z przekazanych danych nie wynika wprost czy są to pojedynczy pacjenci (tzw. unikalne numery PESEL) czy możliwe było sprawozdawanie tych samych pacjentów w zależności od rodzaju udzielonego świadczenia a z odmiennym numerem PESEL.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienia kosztów w scenariuszu obowiązującym (zakładającym brak finansowania Azarga) na przestrzeni dwóch najbliższych lat.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący.

Kategoria kosztów	Rok 1 (mln PLN)	Rok 2 (mln PLN)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Azarga	0	0
Azopt	12 545 189	12 024 789
Cosopt	13 909 692	13 849 373
Trusopt	7 422 344	5 487 980
Dorzolamid – preparaty generyczne	7 334 077	8 076 364
Dorzolamid+tymolon – preparaty generyczne	7 699 679	8 932 514
Brymonidyna	8 937 960	8 851 128
Brymonidyna +tymolol	5 937 004	5 911 306
Łącznie grupa 212.2	63 785 946	63 133 454

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

Tymolol	1 849 076	1 827 386
Łącznie grupa 213.0	1 849 076	1 827 386
Łącznie (grupa 212.2 i 213.0)	65 635 022	64 960 841
Perspektywa świadczeniobiorcy		
Azarga	0	0
Azopt	6 122 377	5 882 716
Cosopt	6 077 050	6 064 758
Trusopt	8 896 931	6 592 390
Dorzolamid – preparaty generyczne	3 707 134	4100 231
Dorzolamid+tymolon – preparaty generyczne	805 156	943 226
Brymonidyna	1 202 784	1 200 484
Brymonidyna +tymolol	1 963 630	1 962 708
Łącznie grupa 212.2	28 775 063	26 746 512
Tymolol	867 141	862 718
Łącznie grupa 213.0	867 141	862 718
Łącznie (grupa 212.2 i 213.0)	29 642 204	27 608 231

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienia kosztów w scenariuszu nowym (zakładającym finansowanie Azarga) na przestrzeni dwóch najbliższych lat.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy.

Azopt	11 481 789	11 481 789
Cosopt	12 321 784	11 269 373
Trusopt	7 018 618	4 983 609
Dorzolamid – preparaty generyczne	7248 140	7 92 164
Dorzolamid+tymolol – preparaty generyczne	7 699 679	7 925 164
Brymonidyna	8937 960	8 851 128
Brymonidyna +tymolol	5 937 004	5 911 306
Azopt	5 603 410	5 062 418
Cosopt	5 383 304	4 934 954
Trusopt	8412 998	5986 518

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

Dorzolamid – preparaty generyczne	3 663 696	4 023 470
Dorzolamid+tymolon – preparaty generyczne	805 156	943 226
Brymonidyna	1 202 784	1 200 484
Brymonidyna +tymolol	1 963 630	1 962 708
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tymolol	785 378	738 709
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty wynikające z finansowania produktu leczniczego Azarga (refundacja leku) w scenariuszu nowym z perspektywy NFZ [REDACTED]

[REDACTED]

Łączne koszty ponoszone z perspektywy pacjenta na zakup produktu leczniczego [REDACTED]

[REDACTED]

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

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych leku Azarga [redacted]

Scenariusz nowy w porównaniu do scenariusza istniejącego w perspektywie pacjenta związany jest ze [redacted]

Komentarz analityków AOTM: Nie ma obecnie możliwości sprawdzenia czy założenia przyjęte przez autorów analizy są możliwe do realizacji na rynku krajowym. W analizie powołano się na dane o sprzedaży i substytucji z innych „krajów europejskich o zbliżonej charakterystyce oraz dojrzałości rynku”, a następnie na nich oparto wszystkie obliczenia. Ponadto szacowanie przyszłej populacji docelowej jedynie na danych wynikających ze sprzedaży z pominięciem oszacowań populacyjnych wydaje się także obarczone pewną niepewnością. Chociaż autorzy przedstawili przesłanki uniemożliwiające ich zdaniem przedstawienie oszacowania wg współczynników epidemiologicznych, to jednak odnoszenie się jedynie do pacjentów leczonych tylko lekami z grup limitowych 212.2 oraz 213.0 (dla tymololu) wydaje się być niewystarczające. Zarówno eksperci kliniczni jak i wytyczne postępowania klinicznego wskazują, iż możliwa jest zmiana poszczególnych produktów leczniczych również z innych grup limitowych podczas terapii.

Autorzy analizy wykonali jednoczynnikową analizę wrażliwości. Ocenianymi parametrami były liczebność populacji docelowej dla połączenia brynzolamidu i tymololu oraz struktury rynku. [redacted]

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Liczba pacjentów oszacowana w scenariuszu podstawowym w pierwszym roku finansowania to 7 022 pacjentów oraz 11 077 w drugim roku finansowania. Dla porównania liczebność populacji docelowej określonej w scenariuszu maksymalnym dla połączenia brynzolamidu z tymololem oszacowano na 14 808 pacjentów w 2013 roku oraz 24 464 pacjentów w 2014 roku. W scenariuszu minimalnym liczbę pacjentów oszacowano na 6 320 w pierwszym roku finansowania oraz na 9 969 w drugim roku finansowania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure*, IOP) u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym.

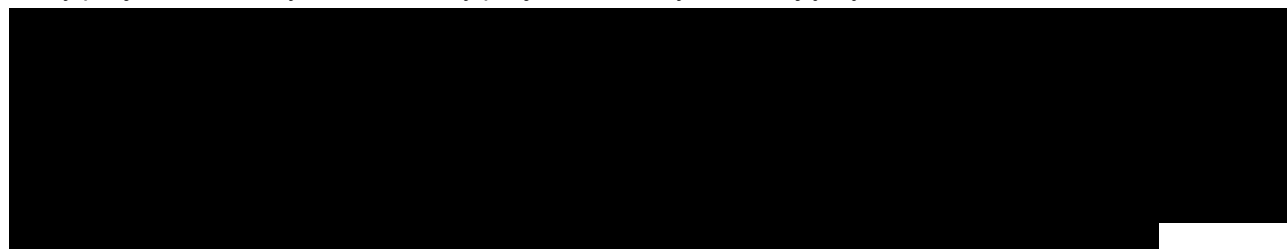
Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Azarga obejmują dołączenie leku do heterogenicznej grupy limitowej nr 212.2 (leki przeciwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu). Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi wnioskowana jest kwalifikacja połączenia brynzolamidu i tymololu do odpłatności 30%.

Założenia dotyczące populacji docelowej oraz wielkości sprzedaży oparto na zużyciu aktualnie refundowanych leków w grupie limitowej nr 212.2 (Leki przeciwjaskrowe i złożone z lekami beta adrenolitycznymi, leki alfa adrenergiczne do stosowania do oczu), która grupa wg informacji z wniosku jest docelową grupą limitową dla połączenia brynzolamidu i tymololu. Ponadto w ramach analizy wnioskodawcy analizie poddano także zużycie produktów leczniczych zawierających w swoim składzie tymolol tj. grupa nr 213.0 (Leki przeciwjaskrowe – beta-adrenolityki do stosowania do oczu). Podstawą obliczeń liczby pacjentów były założenia oparte na liczbie sprzedanych i refundowanych dotychczas ze środków publicznych opakowań w roku 2012, leków z grup limitowych 212.2 oraz 213.0.

Autorzy analizy wskazują, iż populację docelową oszacowano na około 7 022 pacjentów w pierwszym oraz 11 077 pacjentów w drugim roku finansowania ze środków publicznych. Analizując przesłane opinie ekspertów, do których zwrócił się AOTM, wskazują one że szczegółowe oszacowania populacji docelowej jest trudne. Szacunki podawane przez Ekspertów dotyczące ogólnej liczby pacjentów chorujących na jaskrę to około 150 tys. pacjentów włączając różne postacie tej choroby (zakres od 140 tys. do 200 tys. wg różnych oszacowań). Odnośnie do przedstawienia oszacowania dotyczącego populacji docelowej zdania są podzielone wg różnych opinii wynosić ona będzie od 50 tys. do 80 tys. pacjentów (tj. u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP).

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza bazuje na danych pochodzących wyłącznie ze sprzedaży nie jest to wariant oparty na założeniach populacyjnych. Autorzy analizy odnoszą się do szacowania potencjalnej populacji pacjentów tylko w kontekście grupy limitowej nr 212.2 (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) nie rozważając przy tym możliwości potencjalnego przejścia na nową terapię chorych leczonych lekami finansowanymi obecnie w innych grupach limitowych. W analizie przyjęto jedynie rozpatrywanie liczby pacjentów leczonych produktami leczniczymi finansowanymi ze środków publicznych w dwóch grupach limitowych (grupy limitowe 212.2 oraz 213.0) Eksperti, do których zwrócił się AOTM wskazali także na leki stosowane obecnie w ocenianym wskazaniu, które finansowane są w ramach innych grup limitowych i które mogą być alternatywą terapeutyczną dla ocenianej interwencji.

Podsumowując ograniczeniem analizy opartej na danych sprzedażowych jest brak rzeczywistych danych na temat liczebności populacji docelowej. Dane sprzedażowe pozwalają na ewentualne prognozy dotyczące liczby pacjentów leczonych, a nie liczby pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia.



Nie ma obecnie możliwości sprawdzenia czy założenia przyjęte przez autorów analizy są możliwe do realizacji na rynku krajowym. W analizie powołano się na dane o sprzedaży i substytucji z innych „krajów europejskich o zbliżonej charakterystyce oraz dojrzałości rynku”, a następnie na nich oparto wszystkie obliczenia. Chociaż autorzy przedstawili przesłanki uniemożliwiające przedstawienie oszacowania wg współczynników epidemiologicznych, to jednak odnoszenie się jedynie do pacjentów leczonych tylko lekami z grup limitowych 212.2 oraz 213.0 (dla tymololu) jest niewystarczające tym samym niespełniony jest wymóg przedstawienia oszacowania docelowej populacji w wariacie epidemiologicznym, zawarty w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań (§6. ust. 3 Rozporządzenia).

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

Wg informacji przedstawionych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy nie wykazano wzrostu kosztów refundacji, co uzasadnia brak konieczności przygotowania przez autorów analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących leku Azarga, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 6 lat (2008-2013), opublikowane w j. polskim, angielskim lub francuskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dla leku Azarga.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: kanadyjską (CADTH) oraz australijską (PBAC) z 2010 roku, a także francuską (HAS) oraz szkocką (SMC) z 2009 roku. Wszystkie rekomendacje wskazywały, iż produkt złożony Azarga powinien być stosowany u pacjentów, którzy stosując monoterapię nie uzyskali wystarczającego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CADTH (Kanada), 2010	Azarga (brynzolamid 1% / tymolol	<u>Zalecenia:</u> pozytywna rekomendacja refundacyjna (wskazanie: obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP, a także kiedy celowe

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	0.5%)	jest stosowanie terapii skojarzonej). <u>Uzasadnienie:</u> Przegląd systematyczny CRD (ang. <i>Common Drug Review</i>), który obejmował dwa podwójnie zaślepienie, kontrolowane randomizowane badania kliniczne, wykazał iż zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po sześciu miesiącach było większe po zastosowaniu leku Azarga w porównaniu do podania brynzolamidu i tymololu w monoterapii, natomiast podobny efekt terapeutyczny uzyskano dla porównania preparatu Azarga do produktu złożonego dorzolamid 2%/tymolol 0,5% (Cosopt). Koszt produktu Azarga jest mniejszy niż koszt łącznego stosowania brynzolamidu i tymololu oraz jest mniejszy niż koszt produktu Cosopt.
PBAC (Australia), 2010	Azarga (brynzolamid + maleinian tymololu), krople do oczu, 10 mg - 5 mg na ml, (1%-0.5%)	<u>Zalecenia:</u> pozytywna rekomendacja refundacyjna (wskazanie: obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli stosując krople do oczu zawierające maleinian tymololu 5 mg/ml (0,5%); obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z nadciśnieniem ocznym, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli stosując krople do oczu zawierające maleinian tymololu 5 mg/ml (0,5%)). <u>Uzasadnienie:</u> Produkt Azarga wykazuje lepszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu do stosowania monoterapii brynzolamidem 1% lub tymololem 0,5%, ale również większą toksyczność. Porównanie preparatu złożonego Azarga z innym preparatem złożonym Cosopt (dorzolamid + tymolol) wykazało, iż Azarga jest technologią nie gorszą niż Cosopt. PBAC zaleca następujące <u>ograniczenie</u> : "podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem / nadciśnieniem ocznym niewłaściwie kontrolowane przy pomocy monoterapii".
HAS (Francja), 2009	Azarga 10 mg/ml + 5 mg/ml, butelka 5 ml, brynzolamid (10 mg/ml) + tymolol (5 mg/ml)	<u>Zalecenia:</u> pozytywna rekomendacja refundacyjna (wskazanie: obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP). <u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność produktu Azarga została oceniona w dwóch badaniach III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepionych, obejmujących populację pacjentów z jaskrą otwartego kąta lub nadciśnieniem ocznym. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po 12 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Azarga było niegorsze niż u pacjentów leczonych produktem Cosopt (dorzolamid + tymolol). Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów leczonych produktem Azarga było istotnie statystycznie większe niż u pacjentów leczonych brynzolamidem i tymololem w monoterapii. Profil bezpieczeństwa produktu Azarga był porównywalny do produktu Cosopt.
SMC (Szkocja), 2009	Azarga (brynzolamid/ tymolol), krople do oczu	<u>Zalecenia:</u> pozytywna rekomendacja (wskazanie: obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których monoterapia nie zapewnia wystarczającego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 33. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Azarga we wskazaniu: **obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP - podsumowanie**

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CADTH, 2010	+			-
	Australia	PBAC, 2010	+			-
	Francja	HAS, 2009	+			-
	Szkocja	SMC, 2009	+			-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Kraj	Kod	Opis	Opis

² Na podstawie danych Eurostat za rok 2011 - za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach \pm 15% PKB per capita Polski (patrz komunikat AOTM: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

11. Opinie ekspertów

W toku prac weryfikacyjnych wystąpiono o opinie eksperckie. Otrzymano opinie od czterech ekspertów. Trzy opinie są pozytywne, a jedna negatywna. Jako argumenty za finansowaniem leku Azarga wskazywano m.in. skuteczność działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe, większy komfort terapii w porównaniu do obecnie refundowanych preparatów z tej samej grupy. Z kolei jako argumenty przeciw finansowaniu wymieniano m.in. fakt, iż na polskim rynku istnieją leki refundowane o takim samym mechanizmie działania jak Azarga.

Tabela 35. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Azarga.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Krople do oczu o nazwie Azarga są dwuskładnikowym lekiem (połączenie brynzolamidu i tymololu) stosowanym w jaskrze. Złożone preparaty, zwykle dwuskładnikowe, zwiększają skuteczność leczenia, poprawiają komfort terapii i stosowanie się pacjentów do zaleceń. Podobnym do Azargi, choć niedokładnie takim samym lekiem dwuskładnikowym, dostępnym i refundowanym w Polsce jest np. Cosopt (dorzolamid + tymolol). Sądzę, że Azarga powinna być finansowana ze środków publicznych, podobnie jak inne złożone krople przeciwjaskrowe.	Nie znam powodów dla których Azarga nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	Do tej pory nie miałem możliwości zastosowania Azargi u pacjentów z jaskrą i moje stanowisko jest oparte na wiedzy teoretycznej o składnikach tego leku oraz na nielicznych doniesieniach w czasopiśmie medycznych. Moim zdaniem nie ma powodów do odrzucenia wniosku.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wysoka skuteczność działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe (według kontrolowanych badań klinicznych o 30% w porównaniu do wartości wyjściowych) wynikająca z połączenia dwóch substancji aktywnych w jednym preparacie (selektywnego inhibitora anhidrazy węglanowej i beta-blokera) o odmiennych mechanizmach działania ▪ działanie poprawiające parametry przepływu krwi w naczyniach siatkówki, tarczy i głowy nerwu wzrokowego oraz lepsze wysycenie tlenem tkanek tylnego odcinka gałki ocznej (związane z obecnością brynzolamidu) ▪ większy komfort terapii w porównaniu do obecnie refundowanych preparatów z tej samej grupy (dorzolamid + tymolol) wynikający z zachowania neutralnego pH podłoża preparatu (znaczne ograniczenie występowania i nasilenia objawów podrażnienia oka podczas aplikacji kropli) ▪ lepsza współpraca chorego w aspekcie stosowania się do zaleceń dotyczących dawkowania preparatu („compliance”) wynikająca z dobrej tolerancji oraz komfortu leczenia i związanej z tym jakości życia ▪ zwiększenie dostępności dla chorych nowoczesnego preparatu złożonego o wysokiej skuteczności hipotensyjnej będącego alternatywą dla innych leków łącznych 	Brak przeciwwskazań do finansowania (refundacji) ze środków publicznych.	<p>Popieram zasadność wniosku o refundowanie ze środków publicznych preparatu łącznego AZARGA (brynzolamid + tymolol) ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wysoką skuteczność działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe u chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta lub nadciśnienie oczne ▪ bardzo dobrą tolerancję miejscową preparatu oraz wyższy komfort dla chorego niż aktualnie refundowane preparaty łączone dorzolamid + tymolol co istotnie może wpływać na poprawę dyscypliny aplikacji oraz jakości życia pacjentów ▪ pozytywne działanie naczyniowe zawartego w preparacie brynzolamidu dodatkowo podnoszące skuteczność leczenia neuropatii jaskrowej (zwłaszcza u chorych, u których dochodzi do zaburzeń czynnościowych układu krążenia) ▪ dodatkową alternatywę wyboru terapii miejscowej w przypadku braku tolerancji innych leków (np. analogów prostaglandyn i adrenomimetyków).
	Brak odpowiedzi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ istnieją leki refundowane o takim samym mechanizmie działania jak Azarga na polskim rynku ▪ lek ten nie jest kluczowym lekiem w leczeniu jaskry ▪ możliwe jest efektywne leczenie jaskry za pomocą leków refundowanych 	Uważam, iż lek ten nie powinien być finansowany ze środków publicznych. Azarga jest lekiem złożonym. Składa się na niego brynzolamid objęty refundacją oraz tymolol również objęty refundacją. Na rynku jest także dostępny lek o takim samym mechanizmie działania-Cosopt, który jest refundowany

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		dostępnych na polskim rynku	
F	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego prawie o 30% w stosunku do pierwotnego poziomu wyjściowego - wtedy gdy monoterapia okazuje się nieskuteczna ▪ możliwość podania w jednej dawce dwu leków (selektywnego inhibitora anhidrazy węglanowej z beta-blokerem) których mechanizm obniżenia ciśnienia w oku jest różny, ogranicza to ilość aplikacji leku przy zwiększonej sile działania. Możliwość zmniejszenia ilości podawanych kropli zapobiega rozwijaniu się tak częstej u chorych na jaskrę keratopatii polekowej - uciążliwego i bolesnego schorzenia oka ▪ lepsza tolerancja i komfort leczenia preparatem Azarga w porównaniu z istniejącymi już, o podobnym składzie chemicznym, preparatami - wynikająca z zachowania neutralnego pH podłoża preparatu. Ten ostatni czynnik jest istotny - bo zapobiega objawom podrażnienia i dyskomfortu jakie odczuwa pacjent po podaniu kropli, co niejednokrotnie zmusza chorego do odstawienia leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie widzę powodów do przeciwwskazań dla refundacji leków 	<p>Uważam za właściwe refundowanie ze środków publicznych preparatu leczniczego Azarga ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ duża skuteczność preparatu (połączenie brynzolamidu i tymololu) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą oraz z nadciśnieniem ocznym, szczególnie w przypadkach, gdy monoterapia nie jest skuteczna. ▪ połączenie działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe z poprawą przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej - odżywiających nerw wzrokowy i siatkówkę daje dodatkowy atut w leczeniu neuropatii jaskrowej - w jaskrze bez ciśnienia, ▪ dobra tolerancja miejscowa preparatu Azarga, lepsza niż stosowane dotychczas preparaty łączone o podobnym składzie chemicznym, co gwarantuje prawidłowe i zgodne z zaleceniem lekarskim stosowania przez chorych. ▪ zwiększenie ilości podobnie działających preparatów (w nowoczesnej technologii) pozwala na swobodniejszą zamianę leków w przypadku rozwinięcia się keratopatii polekowej u chorych na jaskrę

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Azarga (brynzolamid + tymolol), 10 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673629, we wskazaniu: 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.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji) 30%.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA. Pomimo złożenia uzupełnień przez wnioskodawcę, przedłożone analizy nie spełniają części wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. Minimalnych wymagań. [REDACTED]

Problem zdrowotny

Jaskra otwartego kąta przesączania powstaje w wyniku zaburzenia przepływu cieczy wodnistej i w konsekwencji wzrostu ciśnienia w zamkniętej przestrzeni gałki ocznej. Nadciśnienie oczne jest to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, bez objawów neuropatii jaskrowej. Według szacunków ekspertów klinicznych w Polsce co roku diagnozuje się około 10 000 osób z nowo rozpoznaną jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym. W leczeniu jaskry dąży się do zahamowania postępującego procesu neuropatii, natomiast w 90-95% przypadków nadciśnienia ocznego pacjenci poddawani są wyłącznie obserwacji. Nieleczona jaskra może prowadzić do całkowitej ślepoty.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia jaskry wymieniają następujące leki, jako zalecane do stosowania w ramach leczenia skojarzonego: **dorzolamid/tymolol**, **brymonidyna/tymolol**, **trawoprost/tymolol**, **latanoprost/tymolol**, **bimatoprost/tymolol**, pilokarpina /tymolol, pilokarpina/metypranolol, pilokarpina/karteolol. Leki pogrubione czcionką **bold** wskazują na leki refundowane w Polsce, dostępne w formie preparatu złożonego. Wnioskodawca włączył do analizy klinicznej dwie technologie opcjonalne połączenie dorzolamidu i tymololu oraz monoterapia lekiem brynzolamid. Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, technologię opcjonalną definiuje się jako procedurę medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wybór preparatu jednoskładnikowe brynzolamid jest niezasadny (wybrany komparator jest lekiem stosowanym w ramach monoterapii, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP).

Skuteczność kliniczna

Porównanie B/T vs D/T

Analiza skuteczności wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnim IOP podczas pomiarów w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy):

- pomiar o godzinie 8: B/T vs D/T; MD = -0,5 mmHg (95%CI: -1,2; 0,3), p = 0,224,
- pomiar o godzinie 10: B/T vs D/T; MD = -0,1 mmHg (95%CI: -0,8; 0,6), p = 0,751,
- pomiar o godzinie 16: B/T vs D/T; MD = 0,1 mmHg (95%CI: -0,6; 0,9), p = 0,701.

Górne granice 95% przedziału ufności podczas trzech pomiarów (o 8, 10 i 16 godzinie) w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiły odpowiednio 0,3 mmHg, 0,6 mmHg i 0,9 mmHg. Wyniki te są niższe od różnicy znamiennej klinicznie 1,5 mmHg.

Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mmHg (wartość zmniejszająca ryzyko rozwoju i progresji jaskry) był porównywalny w obu grupach, jedynie podczas pomiaru o godzinie 10 w 2 tygodniu badania zaobserwowano istotną statystycznie większą liczbę osób, które uzyskały IOP poniżej 18 mmHg w grupie przyjmującej brynzolamid/tymolol niż w grupie osób stosujących dorzolamid/tymolol. (RR=1,20 [95% CI: 1,002; 1,44], p=0,05; RD=0,10 [95% CI: 0,003; 0,20], p=0,04; NNT12 mies.=9 [95% CI: 4; 360]).

Porównanie B/T vs B

Analiza skuteczności wykazała, że podanie pacjentom leku złożonego brynzolamid/tymolol (B/T) wiązało się z większym obniżeniem IOP niż przy leczeniu pacjentów za pomocą brynzolamidu (B). Różnica w uzyskanym średnim IOP przez pacjentów leczonych B/T, a leczonych B dla pomiaru w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) była istotna klinicznie i statystycznie:

- pomiar o godzinie 8: B/T vs D/T; MD= -2,9 mmHg (95%CI: -3,76; -2,04), p<0,00001,
- pomiar o godzinie 10: B/T vs D/T; MD=-2,7 mmHg (95%CI: -3,57; -1,83), p<0,00001.

Analiza wskazuje również na istotne statystycznie większe obniżenie IOP w stosunku do wartości początkowych przy zastosowaniu połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do leczenia brynzolamidem. Pomiary odsetka chorych, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mmHg, dokonany w 2 tygodniu, 3 i 6 miesiącu badania wobec grupy pacjentów leczonych B/T wynosiły najmniej 33,3%, a najwięcej 61,7%. Dla pacjentów leczonych brynzolamidem odsetek osób z średnim IOP < 18 mmHg wynosił najmniej 22,5%, a najwięcej 38,2%. Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP poniżej 18 mmHg, co najmniej raz w czasie trwania badania, był istotnie statystycznie większy w grupie pacjentów leczonych B/T w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących B we wszystkich badanych punktach czasowych. Wyniki wskazują na większą skuteczność leku brynzolamid/tymolol w stosunku do leku brynzolamidu.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań przedstawiających ocenę skuteczności praktycznej leku.

Bezpieczeństwo stosowania

Z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę wynika, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u osób stosujących B/T są te same zdarzenia, które występują w Charakterystyce Produktu Leczniczego Azarga.

Porównanie B/T vs D/T

Wyniki porównania bezpieczeństwa stosowania połączeń B/T i D/T dotyczące zdarzeń niepożądanych nie dają jednoznacznych dowodów wskazujących na wyższe korzyści którejkolwiek z opcji terapeutycznych. W grupie pacjentów leczonych B/T istotnie statystycznie częściej w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących D/T występowało niewyraźne widzenie (RR = 13,43 [95%CI: 3,23; 55,89]). Z kolei w grupie pacjentów leczonych B/T istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu do grupy pacjentów leczonych D/T występowało podrażnienia oka (RR= 0,29 [95%CI: 0,16; 0,52]) oraz bólu oka (RR= 0,29 [95%CI: 0,13; 0,66]).

Wyniki dotyczące dyskomfortu ocznego i preferencji pacjentów odnośnie do jednej ze stosowanych terapii wskazują na przewagę B/T w stosunku do D/T. W grupie pacjentów leczonych za pomocą B/T w porównaniu do grupy przyjmującej D/T istotnie statystycznie częściej obserwowano brak dyskomfortu (RR = 3,29 [95%CI: 1,56; 6,91]), natomiast średni dyskomfort był istotnie statystycznie niższy (RR = 0,38 [95%CI: 0,15; 0,99]). W badaniu Mundorf 2008 wykazano, iż większość pacjentów stosujących na przemian lek B/T i D/T preferuje, połączenie brynzolamidu/tymololu (79,2% pacjentów).

Porównanie B/T vs B

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania B/T z B nie można wnioskować o przewadze jednej z porównywanych interwencji. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących B/T było niewyraźne widzenie (3,4% pacjentów), podrażnienie oka (pieczenie) (2,9% pacjentów) i punktowate zapalenie rogówki (1,7% pacjentów). W grupie pacjentów stosujących monoterapię lekiem brynzolamid najczęściej występowało zaburzenie smaku (4,6% pacjentów) oraz niewyraźne widzenie (2,9% pacjentów).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga) w celu obniżania 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 porównaniu do produktów jednoskładnikowych oraz dodatkowo w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu. W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, w której przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

Z perspektywy płatnika publicznego, [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w zakresie [redacted].

Natomiast w wariancie [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu oszacowany koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w zakresie [redacted].

Z perspektywy wspólnej, [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu oszacowany koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w zakresie [redacted].

Natomiast w [redacted] roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano na [redacted]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu oszacowany koszt inkrementalny [redacted] i mieści się w przedziale [redacted].

Cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem wnioskowanej interwencji, a kosztem komparatora jest równa zero mieści się w przedziale [redacted] w zależności od zastosowanego porównania z preparatami złożonymi połączenia dorzolamidu z tymololem.

W przedłożonej analizie ekonomicznej brak jest analizy wrażliwości, co jest niezgodne z wymogami zawartymi w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (§ 5. ust. 1 pkt 2 oraz § 5. ust. 9 pkt 1–3).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure*, IOP) u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym.

Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego 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 obowiązującymi regulacjami prawnymi wnioskowana jest kwalifikacja połączenia brynzolamidu i tymololu do odpłatności 30%.

Podstawą obliczeń liczby pacjentów były założenia oparte na liczbie sprzedanych i refundowanych dotychczas ze środków publicznych opakowań w roku 2012, leków z grup limitowych 212.2 oraz 213.0. Autorzy analizy wskazują, iż populację docelową oszacowano na około 7 022 pacjentów w pierwszym oraz 11 077 pacjentów w drugim roku finansowania ze środków publicznych. Analizując przesłane opinie ekspertów, do których zwrócił się AOTM, wskazują one że szczegółowe oszacowania populacji docelowej jest trudne. Szacunki podawane przez Ekspertów dotyczące ogólnej liczby pacjentów chorujących na jaskrę to około 150 tys. pacjentów włączając różne postacie tej choroby (zakres od 140 tys. do 200 tys. wg różnych oszacowań). Odnośnie do przedstawienia oszacowania dotyczącego populacji docelowej zdania są podzielone wg różnych opinii wynosić ona będzie od 50 tys. do 80 tys. pacjentów (tj. u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP).

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza bazuje na danych pochodzących wyłącznie ze sprzedaży nie jest to wariant oparty na założeniach populacyjnych. Autorzy analizy odnoszą się do szacowania potencjalnej populacji pacjentów tylko w kontekście grupy limitowej nr 212.2 (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) nie rozważając przy tym możliwości potencjalnego przejścia na nową terapię chorych leczonych lekami finansowanymi obecnie w innych grupach limitowych. W analizie przyjęto jedynie rozpatrywanie liczby pacjentów leczonych produktami leczniczymi finansowanymi ze środków publicznych w dwóch grupach limitowych (grupy limitowe 212.2 oraz 213.0) Eksperti, do których zwrócił się AOTM wskazali także na leki stosowane obecnie w ocenianym wskazaniu, które finansowane są w ramach innych grup limitowych i które mogą być alternatywą terapeutyczną dla ocenianej interwencji.

Chociaż autorzy przedstawili przesłanki uniemożliwiające przedstawienie oszacowania wg współczynników epidemiologicznych, to jednak odnośnie do pacjentów leczonych tylko lekami z grup limitowych 212.2 oraz 213.0 (dla tymololu) jest niewystarczające tym samym niespełniony jest wymóg przedstawienia oszacowania docelowej populacji w wariancie epidemiologicznym, zawarty w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań (§6. ust. 3 Rozporządzenia).

Podsumowując ograniczeniem analizy opartej na danych sprzedażowych jest brak rzeczywistych danych na temat liczebności populacji docelowej. Dane sprzedażowe pozwalają na ewentualne prognozy dotyczące liczby pacjentów leczonych, a nie liczby pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia.



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

██████████

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dla leku Azarga.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: kanadyjską (CADTH) oraz australijską (PBAC) z 2010 roku, a także francuską (HAS) oraz szkocką (SMC) z 2009 roku. Wszystkie rekomendacje wskazywały, iż produkt złożony Azarga powinien być stosowany u pacjentów, którzy stosując monoterapię nie uzyskali wystarczającego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

problem zdrowotny

- Agarwal 2009** Agarwal R, Gupta S, K. Agarwal P, Saxena R, Agrawal S, S. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. Indian J Ophthalmol. 2009 Jul-Aug; 57(4): 257–266.
- AOA 2011** American Optometric Association. Care of the patient with open angle glaucoma. Optometric clinical practice guideline 2011
- Czechowicz-Janicka 2005** Czechowicz-Janicka K. Strategia leczenia jaskry. Przew Lek 2005; 8: 31-36.
- EMA EPAR 2008** EPAR Assessment report for Azarga (2008), Doc.Ref.: EMEA/CHMP/643354/2008, European Medicines Agency
- EGS 2008** European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd edition. 2008
- Fingert 2011** Fingert J. H. Primary open-angle glaucoma genes. Eye (2011) 25, 587–595
- Niżankowska 2008** Niżankowska MH, Muzyka-Woźniak M, Oficjalska-Młyńczak J. Nowe trendy diagnostyczne i terapeutyczne w okulistyce. Przew Lek 2008; 1: 172-183.
- Niżankowska 2007** Niżankowska MH, Okulistyka Podstawy Kliniczne; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie I; 2007
- Niżankowska 2005** Niżankowska MH. Postępowanie diagnostyczne w jaskrze; Firma Agencyjno-Wydawnicza LekSeek Polska Sp. z o.o. 2005
- Qigley 2006** Quigley H.A, Broman A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006;90:262–267

wytyczne kliniczne

- AAO 2010** American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Primary Open-Angle Glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2010. Available at: www.aao.org/ppp.
- AOA 2011** American Optometric Association. Care of the patient with open angle glaucoma. Optometric clinical practice guideline 2011
- COS 2009** Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. Can J Ophthalmol. 2009; Vol. 44, Suppl. I:S1-S98
- EGS 2008** European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd edition. 2008
- NHMRC 2010** National Health and Medical Research Council (NHMRC). NHMRC Guidelines for the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010
- NICE 2009** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 85. Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. April 2009

analiza kliniczna

- Beckers 2009** Beckers HJM, Schouten JSAG, Webers CAB. Role of fixed-combination brinzolamide 1%/timolol 0.5% in the treatment of elevated intraocular pressure in open-angle glaucoma and ocular hypertension. Clinical Ophthalmology. 2009;3:593–599
- Cheng 2012** Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(9):e45079. doi: 10.1371/journal.pone.0045079.
- Kaback 2008** Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, James JE, Hua SY, Salem C, Dickerson JE, Landry TA, Bergamini MV; Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. Ophthalmology. 2008 Oct;115(10):1728-34. 1734.e1-2.
- Manni 2009** Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Vo ksone L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma. 2009;18(4):293-300.
- Mundorf 2008** Mundorf TK, Rauchman SH, Williams RD, Notivol R; Brinzolamide/Timolol Preference Study Group. A patient preference comparison of Azarga (brinzolamide/timolol fixed combination) vs Cosopt (dorzolamide/timolol fixed combination) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2008 Sep;2(3):623-8.
- Prescrire 2009** Timolol + brinzolamide (Azarga) 2° collyre bêta-bloquant + inhibiteur de l'anhydrase carbonique, sans plus. La Revue Prescrire. 2009 Jun;29(308):410.
- Sanseau 2013** Sanseau A, Sampaolesi J, Suzuki E, R. J. Lopes J, F. Borel H. Preference for a fixed combination of brinzolamide/timolol versus dorzolamide/timolol among patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clinical Ophthalmology 2013;7 357–362
- Vold 2008** Vold SD, Evans RM, Stewart RH, Walters T, Mallick S. A one-week comfort study of BID-dosed brinzolamide 1%/timolol 0.5% ophthalmic suspension fixed combination compared to BID-dosed dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther. 2008 Dec;24(6):601-5.

rekommendacje finansowe

CADTH 2010	Źródło: http://www.cadth.ca/en/search?q=brinzolamide (data dostępu 28.02.2013)
HAS 2009	Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/azarga - ct-6006.pdf (data dostępu 04.03.2013)
PBAC 2010	Źródło: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6DFEFA5CE6E23475CA25774C00181A32/\$File/Brinzolamide%20with%20timolol%20AZARGA%20mar2010.pdf (data dostępu 05.03.2013)
SMC 2009	Źródło: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/brinzolamide timolol eye drops Azarga Abb FINAL August 2009.doc for website.pdf (data dostępu 05.03.2013)

analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Obwieszczenie MZ 02.2013	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r Źródło: http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31579
Obwieszczenie MZ 12.2012	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. Źródło: http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31339

14. Załączniki

