



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 64/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r.

w sprawie oceny leku Azarga
(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

Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Azarga (brynzolamid + tymolol, 10 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN 5909990673629) jako świadczenia gwarantowanego z poziomem odpłatności 30% [REDACTED] 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.

Uzasadnienie

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, który jest refundowany. Nie wykazano większej skuteczności wnioskowanego leku, niż dostępnych, a analizy ekonomiczne nie spełniają wymogu przedstawienia oszacowania docelowej populacji w wariancie epidemiologicznym, zawartego w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, §6. ust. 3 Rozporządzenia.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania 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 i ustalenia urzędowej ceny zbytu 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%.

Problem zdrowotny

Jaskra otwartego kąta przesączania powstaje w wyniku zaburzenia przepływu cieczy wodnistej i w konsekwencji wzrostu ciśnienia w zamkniętej przestrzeni gałki ocznej. Podwyższone ciśnienie powoduje uszkodzenie nerwu wzrokowego i komórek zwojowych siatkówki, co skutkuje



pogorszeniem lub utratą wzroku. 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt Azarga zawiera dwie substancje czynne: brynzolamid i maleinian tymololu (B/T). Te dwa składniki za pośrednictwem różnych mechanizmów działania i poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe. Synergizm działania obu substancji czynnych powoduje dodatkowe obniżenie wartości IOP w porównaniu z stosowaniem każdej z nich osobno.

Brynzolamid jest silnym inhibitorem ludzkiej anhidrazy węglanowej typu II. Hamowanie jej działania w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, przypuszczalnie poprzez spowolnienie wytwarzania jonów wodorowęglanowych, i w następstwie tego zmniejszenie transportu sodu i płynów.

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.

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. Wnioskodawca, jako komparatory włączył do analizy klinicznej dwie technologie: dorzolamid/tymolol (D/T) oraz brynzolamid (B). 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 jednoskładnikowego preparatu brynzolamid jest niezasadny, gdyż 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 kliniczna wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnią wartością IOP podczas pomiarów w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy).

Ponadto średnia wartość IOP mierzona w 2 tygodniu i 3 miesiącu badania oraz połączone wyniki z 2 tygodnia, 3, 6, 9 i 12 miesięcy, wskazały na brak istotnej statystycznie oraz klinicznie różnicy pomiędzy oboma stosowanymi lekami.

Odsetek chorych, którzy uzyskali wartość 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 wartość IOP poniżej 18 mmHg w grupie B/T, niż w grupie D/T (RR=1,20 [95% CI: 1,002; 1,44], p=0,05; RD=0,10 [95% CI: 0,003; 0,20], p=0,04).

Porównanie B/T vs B

Analiza skuteczności wykazała, że podanie pacjentom leku złożonego brynzolamid/tymolol wiązało się z większym obniżeniem wartości IOP niż przy leczeniu pacjentów za pomocą brynzolamidu.

Różnica w średniej wartości IOP u pacjentów leczonych B/T i leczonych B dla pomiaru w 6 miesiącu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) była istotna statystycznie oraz klinicznie i wyniosła:

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

Analiza wykazała również istotnie statystycznie większe obniżenie wartości IOP w stosunku do wartości początkowych przy zastosowaniu połączenia brynzolamidu i tymololu w porównaniu do leczenia brynzolamidem. Odsetek chorych, którzy uzyskali wartość IOP poniżej 18 mmHg w 2 tygodniu, 3 i 6 miesiącu badania w grupie leczonych B/T wyniósł między 33,3%, a 61,7%. Dla pacjentów leczonych brynzolamidem odsetek osób z IOP <18 mmHg wyniósł między 22,5%, a 38,2%. Odsetek chorych, którzy co najmniej raz w czasie trwania badania uzyskali wartość IOP poniżej 18 mmHg, był istotnie statystycznie większy w grupie B/T w porównaniu do grupy B we wszystkich analizowanych punktach czasowych. Wyniki wskazują na większą skuteczność duoterapii brynzolamidem i tymololem w stosunku do monoterapii brynzolamidem.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań przedstawiających ocenę skuteczności praktycznej leku.

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie B/T vs D/T

Wyniki porównania bezpieczeństwa stosowania połączeń B/T i D/T dotyczące zdarzeń niepożądanych wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa obu leków. 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 podrażnienie (RR= 0,29 [95%CI: 0,16; 0,52]) oraz ból oka (RR= 0,29 [95%CI: 0,13; 0,66]).

Wyniki dotyczące dyskomfortu ocznego i preferencji pacjentów w odniesieniu do analizowanych 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 można wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa stosowania obu leków. 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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, [REDAKTOWANE], roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu oszacowano dla jednego pacjenta na [REDAKTOWANE]. Zastosowanie finansowanego ze środków publicznych z RSS preparatu Azarga (brynzolamid + tymolol) w analizowanej populacji wiąże się [REDAKTOWANE] dla płatnika publicznego w zakresie [REDAKTOWANE]. Natomiast w wariantcie [REDAKTOWANE], roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu u jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE]. Zastosowanie finansowanego ze środków publicznych z RSS preparatu Azarga w analizowanej populacji wiąże się [REDAKTOWANE] dla płatnika publicznego w zakresie [REDAKTOWANE].

Z perspektywy wspólnej, [REDAKTOWANE], roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu dla jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu stosowanie preparatu Azarga w analizowanej populacji [REDAKTOWANE]. Natomiast w wariantcie [REDAKTOWANE], roczny koszt stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu dla jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE]. W porównaniu do preparatów połączonych dorzolamidu i tymololu Azarga w analizowanej populacji będzie [REDAKTOWANE].

Cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem wnioskowanej interwencji a kosztem komparatora jest równa zero, mieści się w przedziale [REDAKTOWANE] 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 na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego 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 alfa-adrenergiczne do stosowania do oczu). Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi wnioskowana jest kwalifikacja połączenia brynzolamidu i tymololu do odpłatności 30%.

Podstawą oszacowań populacji pacjentów były założenia oparte na liczbie sprzedanych w roku 2012 i refundowanych ze środków publicznych opakowań 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. Przesłane na prośbę AOTM opinie ekspertów wskazują, że szczegółowe oszacowania populacji docelowej jest trudne. Szacunki podawane przez ekspertów dotyczące ogólnej liczby pacjentów chorujących na jaskrę to około 150 tys. pacjentów z różnymi postaciami tej choroby (zakres od 140 tys. do 200 tys. wg różnych oszacowań). Odnośnie do przedstawienia oszacowania dotyczącego populacji docelowej (tj. tych, u których nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP za pomocą monoterapii) zdania są podzielone i wg różnych opinii wynosić ona będzie od 50 tys. do 80 tys. pacjentów

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza bazuje na danych pochodzących wyłącznie ze sprzedaży i nie jest oparta na założeniach populacyjnych. Autorzy analizy odnoszą się do szacowania potencjalnej populacji pacjentów tylko w kontekście grupy limitowej nr 212.2, tymczasem decyzja o refundacji może też wpłynąć na populację pacjentów w grupie limitowej 213.2 (dotyczącej 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 być alternatywą terapeutyczną dla ocenianej interwencji.

Chociaż autorzy przedstawili przesłanki uniemożliwiające ich zdaniem przedstawienie oszacowania wg współczynników epidemiologicznych, to jednak odnoszenie się jedynie do pacjentów leczonych lekami z grup limitowych 212.2 oraz 213.2 (dla tymololu) jest niewystarczające i tym samym niespełniony jest wymóg przedstawienia oszacowania docelowej populacji w wariacie 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.



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dla leku B/T.

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.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[Redacted signature area]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr: AOTM-OT-4350-3/2013, „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”, 03 kwiecień 2013 r.