

**Brynzolamid + brymonidyna
(Simbrinza®) w leczeniu jaskry
otwartego kąta przesączania
i nadciśnienia ocznego**



Warszawa
Grudzień 2015

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nier recenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Alcon Polska Sp. z o. o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska
www.alcon.com

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	9
Streszczenie	10
1 Opis problemu zdrowotnego	12
1.1 Populacja	12
1.1.1 Definicja jednostki chorobowej	12
1.1.2 Klasyfikacja jaskry	12
1.1.3 Epidemiologia	13
1.1.4 Etiologia i patogenezą	14
1.1.5 Obraz kliniczny	14
1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka	14
1.1.7 Przebieg naturalny i rokowanie	16
1.1.8 Leczenie	16
1.1.9 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia jaskry otwartego kąta przesączenia lub nadciśnienia ocznego	18
1.1.10 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	24
1.1.10.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	24
1.1.10.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych	24
1.2 Interwencja	26
1.2.1 Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)	26
1.3 Komparatory	29
1.3.1 Uzasadnienie doboru komparatorów	29
1.3.2 Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	30
1.3.2.1 Brynzolamid	30
1.3.2.2 Brymonidyna	32
1.4 Oceniane punkty końcowe	34
2 Cel pracy	35

3	Metodyka	36
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	36
3.1.1	Strategia.....	36
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	37
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	38
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	38
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	38
3.2	Strategia analizy badań.....	39
3.2.1	Skuteczność leczenia	39
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	39
4	Wyniki przeglądu systematycznego	40
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	40
4.2	Opracowania wtórne	41
4.2.1	Sharma 2015	42
4.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego - skala Jadad.....	43
5	Analiza wyników badań pierwotnych	45
5.1	Preparat złożony vs terapia skojarzona.....	45
5.1.1	Skuteczność	45
5.1.1.1	Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP).....	46
5.1.1.2	Średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowej.....	46
5.1.1.3	Średnia procentowa zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowej.....	47
5.1.1.4	Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP <18 mmHg	48
5.1.2	Bezpieczeństwo	48
5.1.2.1	Zgany	49
5.1.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	49
5.1.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	49
5.1.2.4	Działania niepożądane związane z podawanym leczeniem	50
5.2	Dodatkowe doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego.....	51

5.2.1	Skuteczność	51
5.2.2	Bezpieczeństwo	52
5.2.2.1	Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem brynzolamidu	52
5.2.2.2	Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem brymonidyny	52
6	Dyskusja i ograniczenia	53
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	53
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia	54
6.3	Wyniki innych analiz	54
6.4	Siła dowodów	55
7	Podsumowanie i wnioski	56
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		57
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		58
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		59
Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach		60
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne		61
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania		62
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach		63
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań		64
Aneks 9. Analiza skuteczności - Simbrinza® vs monoterapia z wykorzystaniem brynzolamidu lub brymonidyny		65
Aneks 10. Analiza bezpieczeństwa - Simbrinza® vs monoterapia z wykorzystaniem brynzolamidu lub brymonidyny		69
Aneks 11. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health		71
Aneks 12. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych		72
Aneks 13. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA		76
Spis tabel		79
Spis rycin		81
Piśmiennictwo		82

Skróty i akronimy

AAO	American Academy of Ophthalmology
ACG	jaskra zamkniętego kąta przesączania (ang. <i>angle-closure glaucoma</i>)
AOA	American Optometric Association
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
COS	Canadian Ophthalmological Society
EGS	European Medicines Agency
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NTG	jaskra normalnego ciśnienia (ang. <i>normal-tension glaucoma</i>)
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>)
ITT	analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JPOK	jaskra pierwotnego kąta przesączania
OAG	jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>open-angle glaucoma</i>)
OHT	nadciśnienie oczne (ang. <i>ocular hypertension</i>)
POAG	pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>primary open-angle glaucoma</i>)
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
SOAG	wtórna jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>secondary open-angle glaucoma</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
OR	iloraz szans (odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PP	analiza zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)

Streszczenie

Opis problemu zdrowotnego

Jaskra (ang. *glaucoma*) to schorzenie oczu, którego istotą jest postępująca neuropatia wzrokowa o charakterystycznych zmianach w morfologii tarczy nerwu wzrokowego i swoistych postępujących ubytkach pola widzenia, które w naturalnym rozwoju choroby prowadzą do nieodwracalnej ślepoty. Jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *open-angle glaucoma*, OAG) jest najczęściej występującym rodzajem jaskry. W tym typie jaskry wzrost ciśnienia w zamkniętej przestrzeni gałki ocznej jest spowodowany utrudnionym przepływem cieczy wodnistej przez beleczkową strukturę kąta przesączania.

Nadciśnienie oczne (ang. *ocular hypertension*, OHT) to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (stwierdzany, gdy dojdzie do dwukrotnego przekroczenia 21 mmHg podczas pomiarów tonometrem). Nadciśnienie oczne różni się od jaskry brakiem wykrywalnych zmian ostrości widzenia, brakiem oznak wskazujących na ubytki w polu widzenia oraz brakiem uszkodzeń nerwu wzrokowego. U pacjentów, u których rozpoznano nadciśnienie oczne, stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju jaskry.

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) uznała jaskrę za chorobę społeczną. Plasuje się ona na drugim miejscu na świecie (po zaćmie), na liście najczęstszych przyczyn ograniczenia widzenia i ślepoty. Według WHO w 2002 r. żyło aż 161 mln ludzi źle widzących – z czego 37 mln to ludzie całkowicie niewidomi. W tej grupie z powodu jaskry 7 mln osób nieodwracalnie utraciło wzrok. Według ekspertów klinicznych, 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 przesączania lub nadciśnieniem ocznym.

W leczeniu farmakologicznym jaskry stosuje się obecnie 5 grup leków: analogi prostaglandyn, β -adrenolityki, agonistów receptorów α -2-adrenergicznych, inhibitory anhidrazy węglanowej, parasympatykomimetyki. Szacuje się, że około 40% pacjentów wymaga stosowania terapii skojarzonej. Simbrinza® zawiera dwie substancje czynne: brynzolamid (inhibitor anhidrazy węglanowej) i winian brymonidyny (agonista receptora alfa-2-adrenergicznego). Produkt Simbrinza jest wskazany w obniżeniu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których nie osiągnięto wystarczającego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą monoterapii.

Cel pracy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Simbrinza® (brynzolamid + winian brymonidyny) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego w porównaniu do terapii skojarzonej tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne).

Wyniki

Do dnia 26.11.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna 1 badanie porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami. Jakość tego badania oceniono wysoko (badanie uzyskało maksymalną liczbę punktów w pięciostopniowej skali Jadad).

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono porównywalną skuteczność preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna oraz terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe, średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej, średnia procentowa zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej oraz odsetek chorych ze zmierzonym IOP niższym niż 18 mmHg).

Pod względem bezpieczeństwa leczenia również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym i terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (zgony, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz działania niepożądane związane z podawanym leczeniem).

Wnioski

W kontekście powyższych wyników, zastosowanie preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna stanowi równie skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego jak brynzolamid i brymonidyna stosowane w skojarzeniu w oddzielnych preparatach.

1 Opis problemu zdrowotnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja jednostki chorobowej

Jaskra (ang. *glaucoma*) to schorzenie oczu, którego istotą jest postępująca neuropatia wzrokowa o charakterystycznych zmianach w morfologii tarczy nerwu wzrokowego i swoistych postępujących ubytkach pola widzenia, które w naturalnym rozwoju choroby prowadzą do nieodwracalnej ślepoty.^{1,2,3}

Jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *open-angle glaucoma*, OAG) jest najczęściej występującym rodzajem jaskry. W tym typie jaskry wzrost ciśnienia w zamkniętej przestrzeni gałki ocznej spowodowany jest utrudnionym przepływem cieczy wodnistej przez beleczkową strukturę kąta przesączania. Określenie „otwarty kąt” oznacza, że ciecz wodnista ma otwarty dostęp do szczytu kąta, w którym znajduje się beleczkowy „filtr”. Oczka tego filtru są jednak zwężone lub „zamulone”, co doprowadza do wzrostu oporu odpływu.^{4,5}

Nadciśnienie oczne (ang. *ocular hypertension*, OHT) to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (stwierdzany, gdy dojdzie do dwukrotnego przekroczenia 21 mmHg podczas pomiarów tonometrem). Nadciśnienie oczne różni się od jaskry brakiem wykrywalnych zmian ostrości widzenia, brakiem oznak wskazujących na ubytki w polu widzenia oraz brakiem uszkodzeń nerwu wzrokowego. U pacjentów, u których rozpoznano nadciśnienie oczne, stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju jaskry.^{6,3}

1.1.2 Klasyfikacja jaskry

Ze względu na przyczynę powstania wyróżnia się:

- jaskrę pierwotną (samoistną, często uwarunkowaną genetycznie);
- jaskrę wtórną (spowodowaną innym, powstałym pierwotnie stanem patologicznym oka);
- wrodzoną (dziecięcą).⁴

Istnieją 2 podstawowe typy jaskry:

- jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *open-angle glaucoma*, OAG) - ok. 75-80% przypadków, w tym:
 - o jaskra normalnego ciśnienia (ang. *normal-tension glaucoma*, NTG; ang. *normal-pressure glaucoma*, NPG) - ok. 30% przypadków POAG,
- jaskra zamkniętego kąta przesączania (ang. *angle-closure glaucoma*, ACG).⁶

Ze względu na stopień zaawansowania choroby wyróżnia się 3 postacie jaskry:

- łagodną;
- umiarkowaną;
- ciężką.¹⁴

1.1.3 Epidemiologia

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) uznała jaskrę za chorobę społeczną. Plasuje się ona na drugim miejscu na świecie (po zaćmie), na liście najczęstszych przyczyn ograniczenia widzenia i ślepoty. Według WHO w 2002 r. żyło aż 161 mln ludzi źle widzących - z czego 37 mln to ludzie całkowicie niewidomi. W tej grupie z powodu jaskry 7 mln osób nieodwracalnie utraciło wzrok.^{7,2}

Na jaskrę pierwotną otwartego kąta przesączania (JPOK), będącą najczęstszym typem jaskry, choruje ok. 2% populacji. Ujawnia się zazwyczaj ok. 40. roku życia, ale jej częstość wzrasta skokowo w 6. dekadzie, aby przekroczyć 10% w populacji osób powyżej 70. roku życia.¹

Zgodnie z szacunkami z 2006 roku, w 2010 r. na świecie żyło 60,5 mln chorych na jaskrę, natomiast w 2020 roku liczba ta wzrośnie do 79,6 mln chorych, z czego 74% będą stanowili chorzy z jaskrą otwartego kąta przesączania. Kobiety będą stanowiły 55% chorych z AOG, 70% chorych z ACG i 59% chorych ze wszystkimi typami jaskry. Odsetek Azjatów wśród wszystkich chorych na jaskrę wyniesie 47%, a wśród chorych na ACG - 87%. W 2010 roku ślepotą obuoczną wystąpiła u 4,5 mln chorych na AOG i 3,9 mln chorych na ACG i wzrośnie do odpowiednio 5,9 mln i 5,3 mln chorych w 2020 roku.⁸

W badaniu populacyjnym Niżanowska 2004⁹ częstość występowania jaskry i nadciśnienia ocznego oceniano w populacji mieszkańców Wrocławia. W badanej grupie jaskrę rozpoznano u 1,6% badanych (95% CI: 1,3-2,0%). Różne formy jaskry otwartego kąta przesączania stanowiły 91% stwierdzonych przypadków tej choroby. Nadciśnienie oczne występowało u 1,9% populacji. Przyjmując dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2013 roku¹⁰ określające liczbę dorosłych mieszkańców Polski na 31 426 700 oraz odsetki z wyżej cytowanego badania epidemiologicznego Niżanowska 2004 można przyjąć, że częstość występowania jaskry otwartego kąta przesączania w populacji dorosłych w Polsce wynosi ok. 457 573 (371 778 - 571 966) osób.

Według ekspertów klinicznych, 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 przesączania lub nadciśnieniem ocznym. Na dane te powołują się autorzy rekomendacji AOTM z 2013 r.¹¹

1.1.4 Etiologia i patogeneza

W zależności od etiologii wyróżnia się pierwotną oraz wtórną jaskrę otwartego kąta przesączania.

Czynniki powstania jaskry pierwotnej (POAG) nie są dokładnie znane. Wiadomo, że z POAG związane są 3 geny - miocylina (MYOC), optineryna (OPTN) i gen WDR 36, którego 3 mutacje występują w ok. 5% przypadków POAG. Indywidualny etiopatomechanizm neuropatii jaskrowej to złożony efekt mutacji genetycznej i czynników środowiskowych. Do czynników sprzyjających rozwojowi tej choroby należy również: krótkowzroczność, wiek powyżej 35. roku życia, mała grubość centralnej rogówki, zaburzenia gospodarki tłuszczowej (hipercholesterolemia i hiperlipidemia), objawy naczyniowo-skruczowe (zimne stopy i dłonie) czy stres.^{1,5,6}

Wtórna jaskra otwartego kąta przesączania (SOAG) polega na mechanicznym blokowaniu różnymi substancjami odpływu cieczy wodnistej przez komórki siateczki beleczkowej, powodując wzrost IOP. Do substancji tych zaliczane są: pigment, ztuszczający się materiał genetyczny lub czerwone ciałka krwi. Przyczyną SOAG może być szereg chorób toczących się w obrębie narządu wzroku (np. zakrzep żyły środkowej siatkówki, nowotwory, powiktania pooperacyjne), jak i poza nim (np. cukrzyca czy krytyczne zwężenie tętnicy szyjnej skutkujące ocznym zespołem niedokrwienym). W rozwoju jaskry wtórnej w szczególności wyróżniane są dwa syndromy: zespół eksfoliacji (ang. *exfoliation syndrome*) oraz zespół dyspersji pigmentu (ang. *pigment dispersion*).^{1,9,3}

1.1.5 Obraz kliniczny

W przypadku jaskry otwartego kąta przesączania (OAG) obserwowany jest stopniowy wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP). Ze względu na fakt, iż zmiany te są powolne i utrzymują się latami, stan ten nie daje objawów w postaci bólu oka ani też nagłego zamglenia widzenia. Stanowi to bardzo groźną cechę tej choroby i prowadzi do tego, że OAG rozpoznaje się dopiero w zaawansowanej postaci, kiedy dochodzi do niemal całkowitego uszkodzenia nerwu wzrokowego. Do objawów przedmiotowych choroby należy zaliczyć poszerzone wnęki w tarczy nerwu wzrokowego oraz wybroczyny na tarczy. Nadciśnienie oczne również nie daje żadnych objawów.^{5,3}

1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka

Jaskra wykrywana jest zazwyczaj w zaawansowanym stadium uszkodzenia nerwów wzrokowych ze względu na bezbolesny przebieg tej choroby. Dodatkowe utrudnienie w rozpoznaniu stanowi fakt, iż nawet znaczne deficyty pola widzenia są subiektywnie niezauważalne z powodu kompensowania luk przez nakładające się pole widzenia

drugiego oka. Wyniki światowych badań epidemiologicznych wykazują, że co najmniej 50% chorych nie wie o postępującej chorobie, a jej leczenie, które ma na celu powstrzymanie pełnej utraty wzroku, jest tym mniej efektywne, im później choroba zostaje wykryta.¹

Do niedawna jaskra nieodłącznie była kojarzona z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (ang. *intraocular pressure*, IOP) powstającym wskutek zaburzenia krążenia cieczy wodnistej w oku. Obecnie stosuje się nowe kryteria rozpoznania jaskry, w których wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe jest traktowane jako poważny czynnik ryzyka wystąpienia choroby, ale nie wymienia się go jako cechy patognomonicznej. W konsekwencji oznacza to, że pacjent chory na jaskrę może mieć IOP pozostający w granicach statystycznej normy i odwrotnie, osoby z podwyższonym IOP niekoniecznie muszą chorować na jaskrę.^{1,2}

Najważniejsze badania diagnostyczne w kierunku jaskry to:

- badanie kąta przesączania (gonioskopia) - stwierdzenie czy kąt jest otwarty czy zamknięty;
- badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (tonometria);
- badanie grubości rogówki (pachymetria) - badanie uzupełniające dla tonometrii, (im rogówka grubsza, tym poziom ciśnienia wyższy i odwrotnie);
- badanie pola widzenia (perymetria statyczna) - badanie wykrywające ubytki pojawiające się w oku w przebiegu rozwijającej się jaskry;
- badanie dna oka (oftalmoskopia).^{5,12}

Dostępne są również precyzyjne metody obrazowania warstwy włókien nerwowych siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego, które służą zarówno do wyjściowej oceny stopnia zaawansowania jaskry, jak i kontroli skuteczności leczenia:

- skaningowa polarymetria skaningowa (GDX) - ocena grubości włókien nerwowych siatkówki;
- skaningowa oftalmoskopia laserowa (HRT) - ocena tarczy nerwu wzrokowego, istotne badanie dla oceny neuropatii jaskrowej;
- koherentna tomografia optyczna (OCT), która pozwala na uzyskanie przekrojowego obrazu tarczy nerwu wzrokowego i analizę trendu rozwoju choroby.^{2,5}

Polskie Towarzystwo Okulistyczne w wytycznych z 2014 roku przedstawiło podstawowe zasady diagnostyki jaskry - patrz tabela poniżej.¹³

Tabela 1. Podstawowe zasady diagnostyki jaskry wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) z 2014 roku.

Podstawowe zasady diagnostyki	
I	Rozpoznanie lub wykluczenie jaskry można postawić jedynie na podstawie wyników wszystkich głównych badań wymaganych w procedurze diagnostycznej – stereoskopowej oceny tarczy nerwu wzrokowego, tonometrii, gonioskopii i perymetrii.
II	Połączenie testów strukturalnych z czynnościowymi zwiększa skuteczność rozpoznania jaskry oraz jej progresji.
III	Nowoczesne techniki skaningowe są cennym źródłem informacji diagnostycznych, jednak interpretacja uzyskanych danych musi być zweryfikowana badaniami oftalmoskopowymi.

1.1.7 Przebieg naturalny i rokowanie

Jaskra jest postępującą i nieuleczalną chorobą oczu. Po postawieniu przez lekarza diagnozy chory wymaga leczenia przez całe życie - nieleczona jaskra nasila się, prowadząc do całkowitej ślepoty. Nie da się cofnąć zmian powstałych na skutek jaskry, można jedynie zahamować postęp choroby, aby zapobiec dalszym uszkodzeniom i utracie wzroku. Nadciśnienie oczne (OHT) należy do głównych czynników ryzyka rozwoju jaskry, jednak nie u wszystkich osób, u których będzie ono rozpoznane, rozwinię się jaskra.^{1,4,6}

W 2004 r. Weinreb przedstawił koncepcję rozwoju neuropatii jaskrowej w formie III stadiów choroby:

- stadium I - obecnie jeszcze niewykrywalne dostępnymi metodami diagnostycznymi, następuje w nim początek apoptozy komórki zwojowej siatkówki i początek zmian w warstwie włókien nerwowych - okres ten obejmuje 25% całego cyklu;
- stadium II - początkowo bezobjawowe, obejmuje aż 50% całego cyklu, pod koniec jego trwania można już stwierdzić zmiany grubości włókien nerwowych (badaniem GDx i HRT), czasami początkowe zmiany w polu widzenia - oceniane za pomocą perymetrii o zdwojonej częstotliwości (FDT). Zdiagnozowanie jaskry w tym stadium i jej leczenie może dawać gwarancję wstrzymania postępu choroby;
- stadium III - w tym okresie jaskrę rozpoznajemy najczęściej metodami rutynowymi. Stadium to stanowi 25% całego cyklu i kończy się ślepotą, często mimo intensywnego leczenia.²

1.1.8 Leczenie

Celem leczenia jaskry jest zahamowanie postępującego procesu neuropatii w takim stopniu, aby chory do końca życia zachował użyteczny dla niego poziom ostrości

wzroku. Jedynym czynnikiem, na który w aktualnym stanie wiedzy można wpływać terapią, jest poziom IOP.¹

Teoretycznie istnieją 3 równoległe strategie leczenia neuropatii jaskrowej:

- obniżenie i stabilizacja ciśnienia wewnątrzgałkowego,
- poprawa i stabilizacja przepływu ocznego,
- neuroprotekcja – ochrona komórek nerwowych siatkówki przed mechanizmami uszkodzającymi.^{2,3}

Efekt hipotonizujący oko można osiągnąć 3 metodami:

- leczenie farmakologiczne (zachowawcze);
- leczenie laserowe;
- leczenie chirurgiczne.^{1,4}

W leczeniu farmakologicznym obecnie stosuje się 5 grup leków przeciwjaskrowych:

- analogi prostaglandyn – obniżenie IOP poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową;
- β -adrenolityki (β -blokery) – zmniejszenie IOP poprzez redukcję wytwarzania cieczy wodnistej;
- agoniści receptorów α -2-adrenergicznych – obniżenie IOP poprzez zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej i zwiększenie jej odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową;
- inhibitory anhidrazy węglanowej – zmniejszenie IOP poprzez hamowanie produkcji cieczy wodnistej;
- parasympatykomimetyki – standardowa forma terapii w jaskrze z zamykającym się kątem przesączania.^{2,4,13}

U chorych, u których monoterapia nie jest wystarczająco skuteczna, należy zintensyfikować działanie hipotensyjne poprzez dodanie drugiego preparatu o innym mechanizmie działania, co pozwala niekiedy na obniżenie IOP o 30-35%. Należy unikać stosowania terapii skojarzonej trzema lekami, ponieważ prowadzi to do keratopatii polekowej. W takich wypadkach należy zastosować leczenie chirurgiczne.²

Współcześnie, rozpoczynanie leczenia jaskry od farmakoterapii jest bardziej skutkiem nawyku niż racjonalnego wyboru. W przypadkach niezbyt zaawansowanej jaskry, szczególnie u osób zaangażowanych zawodowo, o nieuregulowanym trybie życia, duże szanse na zwolnienie chorego od dyscypliny podawania leku (leków) ma przeprowadzenie zabiegu laserowego.¹

1.1.9 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących leczenie jaskry otwartego kąta przesączania. Zidentyfikowano 7 wytycznych praktyki klinicznej, z czego 3 poświęcone było wyłącznie przypadkowi jaskry otwartego kąta przesączania, natomiast w 4 pozostałych omawiano leczenie wszystkich odmian jaskry, w tym również jaskry otwartego kąta przesączania.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia jaskry otwartego kąta przesączania:

- polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) z 2013 roku,
- amerykańskie wytyczne American Optometric Association (AOA) z 2011 roku,
- amerykańskie wytyczne American Academy of Ophthalmological (AAO) z 2015 roku,
- australijskie wytyczne National Health and Medical Research Council (NHMRC) z 2010 roku,
- brytyjskie wytyczne NICE z 2011 roku,
- kanadyjskie wytyczne Canadian Ophthalmological Society (COS) z 2009 roku,
- europejskie wytyczne European Glaucoma Society (EGS) z 2014 roku.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 7 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska, Europa	PTO, 2013 ¹³	<p>W 2014 roku zostały opublikowane wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego poświęcone postępowaniu w jaskrze. Poniżej przedstawiono zalecany schemat leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta (JPOK).</p> <p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie JPOK powinno się rozpoczynać od stosowania jednego leku; • jako lek pierwszego rzutu zaleca się prostaglandyny/prostamidy; • do grupy leków pierwszego rzutu wliczane są również β-blokery, agoniści receptorów α-2-adrenergicznych oraz inhibitory anhidrazy węglanowej. <p>Wybierając odpowiedni lek dla danego pacjenta należy wziąć pod uwagę stopień obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego, tolerancję leku, jakość życia oraz koszt terapii. W przypadku, gdy IOP nie jest bardzo wysoki, jak również, gdy nie stwierdzono bardzo zaawansowanego uszkodzenia jaskrowego, rozpoczęcie leczenia JPOK należy wdrożyć dopiero po wykonaniu wszystkich niezbędnych badań diagnostycznych.</p> <p>Terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku, gdy nie osiągnięto docelowej wartości IOP, zaleca się włączenie drugiego leku, ze względu na fakt, iż skuteczność leku w monoterapii jest zwykle mniejsza niż skuteczność terapii skojarzonej; • gdy tylko istnieje taka możliwość, preferowane jest stosowanie leku łączonego; autorzy wytycznych zalecenie to argumentują wygodą stosowania, mniejszą podażą konserwantu, a także większą szansą na stosowanie się do zaleceń lekarza. <p>W wytycznych brak jest bezpośredniego odniesienia do połączenia brynzolamidu z brymonidyną.</p>
USA, Ameryka Północna	AOA, 2011 ¹⁴	<p>W 2011 roku ukazały się wytyczne kliniczne American Optometric Association dotyczące opieki nad pacjentem z jaskrą otwartego kąta przesączania (OAG). W wytycznych sugeruje się rozważenie wszystkich 3 opcji terapeutycznych (tj. farmakoterapia, laseroterapia, zabieg chirurgiczny) w momencie rozpoznania choroby, pomimo iż powszechne jest rozpoczynanie leczenia od terapii farmakologicznej. Wybór konkretnej formy leczenia powinien uwzględniać stopień zaawansowania i typ jaskry, stosunek korzyści do ryzyka, a także uwarunkowania społeczne, psychologiczne, finansowe oraz wygodę pacjenta. Takie działania podjęte powinny być również w odniesieniu do terapii farmakologicznej.</p> <p>W ramach terapii farmakologicznej autorzy wskazują na możliwość stosowania następującej grupy leków:</p> <p>monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn: <ul style="list-style-type: none"> ◦ bimatoprost, latanoprost, trawoprost;

		<ul style="list-style-type: none"> • agonści receptorów α-2-adr energicznych (α-2-mimetyki): <ul style="list-style-type: none"> ◦ nieselektywni: epinefryna, dipiwefryna, ◦ selektywni: apraklonidyna, brymonidyna; • β-blokerzy: <ul style="list-style-type: none"> ◦ nieselektywne: karteolol, lewobunolol, metypranolol, tymolol, ◦ selektywne: betaksolol; • inhibitory anhidrazy węglanowej: <ul style="list-style-type: none"> ◦ systemowe, doustne: acetazolamid, dichlorofenamid, brynzolamid, ◦ miejscowe: dorzolamid, brynzolamid; • parasympatykomimetyki (miotyki): <ul style="list-style-type: none"> ◦ pilokarpina, karchol; <p><u>terapia skojarzona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorzolamid/tymolol, brymonidyna/tymolol. <p>Wytyczne nie omawiają zastosowania połączenia brynzolamidu z brymonidyną.</p>
<p>USA, Ameryka Północna</p>	<p>AAO, 2015¹⁵</p>	<p>W 2015 roku zostały opublikowane wytyczne kliniczne American Academy of Ophthalmology dotyczące leczenia pierwotnej jaskry otwartego kąta przesączania (POAG). Autorzy wskazują na 5 głównych grup leków stosowanych w leczeniu jaskry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn, • β-adrenolityki (β-blokerzy), • agonści receptorów α-2-adr energicznych, • parasympatykomimetyki, • inhibitory anhidrazy węglanowej. <p><u>Monoterapia:</u> Uznano, że analogi prostaglandyn najskuteczniej obniżają IOP, w związku z czym powinny być wybierane jako terapia początkowa. Zalecaną praktyką jest rozpoczęcie leczenia w jednym oku, aby móc ocenić skuteczność terapii poprzez porównanie z okiem nieleczonym.</p> <p><u>Terapia skojarzona:</u> Zgodnie z wytycznymi, w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji jednego leku, należy rozważyć zmianę leku na inny z tej samej/innej grupy, dodanie kolejnego leku/leków (terapia skojarzona) lub zastosowanie preparatu złożonego.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania połączenia brynzolamidu z brymonidyną.</p>
<p>Australia</p>	<p>NHMRC, 2010¹⁶</p>	<p>W 2010 roku National Health and Medical Research Council opublikowało wytyczne dotyczące skriningu, rokowania, diagnozy, leczenia i zapobiegania jaskrze. Zgodnie z wytycznymi leczenie farmakologiczne powinno być wybierane jako pierwsza linia</p>

		<p>leczenia jaskry. W przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub braku skuteczności kropli do oczu zalecane jest doustne zastosowanie acetazolamidu (brak tolerancji u ok. 50% chorych). Coraz częściej stosowane są terapie skojarzone leków oraz preparaty złożone.</p> <p>Poniżej przedstawiono dostępne w Australii leki wskazane w leczeniu jaskry i kolejność, w jakiej powinny być wybierane przez lekarzy.</p> <p><u>Leki pierwszego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn: latanoprost, trawoprost, bimatoprost, • β-blokery nieselektywne: tymolol, lewobunolol, • β-blokery selektywne: betaksolol. <p><u>Leki drugiego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preparaty złożone: brymonidyna/tymolol, dorzolamid/tymolol, trawoprost/tymolol, latanoprost/tymolol, • agonści receptorów α-2-adrenergicznych: brymonidyna, apraklonidyna, • inhibitory anhidrazy węglanowej stosowane miejscowo: dorzolamid, brynzolamid. <p><u>Leki trzeciego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor anhidrazy węglanowej stosowany miejscowo: acetazolamid, • parasympatykominetyki (cholinolityki, miotyki): pilokarpina, karbachol. <p>Wytyczne nie omawiają zastosowania połączenia brynzolamidu z brymonidyną.</p>
Wielka Brytania, Europa	NICE, 2009 ¹⁷	<p>Wytyczne NICE z 2009 roku dotyczą diagnostyki i leczenia przewlekłej jaskry otwartego kąta przesączania (COAC) i nadciśnienia ocznego (OHT). Poniżej przedstawiono zalecany przez NICE schematy leczenia.</p> <p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lekien pierwszego wyboru u chorych z nowo rozpoznany wczesnym lub umiarkowanym COAC oraz ryzykiem znacznej utraty wzroku są analogi prostaglandyn; • lekien pierwszego wyboru w przypadku leczenia nadciśnienia ocznego są analogi prostaglandyn oraz β-blokery; • w przypadku nietolerancji przepisane leku zaleca się zmianę terapii na: analogi prostaglandyn, β-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyki. <p><u>Terapia skojarzona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku, gdy aktualnie stosowana terapia (farmakologiczna lub chirurgiczna) nie zapewnia osiągnięcia wystarczającego poziomu IOP (tj. poziomu gwarantującego zahamowanie progresji utraty wzroku) zalecana jest zmiana terapii na: analogi prostaglandyn, β-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyki lub terapię skojarzoną w celu osiągnięcia docelowego IOP;

		<ul style="list-style-type: none"> jeżeli pacjent z COAG nie decyduje się na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego lub istnieją przeciwwskazania do przeprowadzenia takiego zabiegu, wówczas również wskazane jest zastosowanie jednej z terapii przedstawionych w podpunkcie wyżej. <p>Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania połączenia brynzolamidu z brymomidyną. W listopadzie 2015 roku podjęto decyzję o konieczności zaktualizowania wytycznych. Nie podano planowanej daty publikacji.</p>
<p>Kanada, Ameryka Północna</p>	<p>COS, 2009¹⁰</p>	<p>Wytyczne Canadian Ophthalmological Society z 2009 roku dotyczą leczenia jaskry u dorosłych.</p> <p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> autorzy wskazują na 5 głównych grup leków stosowanych w leczeniu jaskry, pokrywają się one z grupami leków przedstawianymi również w innych wytycznych – patrz AOA 2011, AAO 2010; β-blokery, dotychczas stosowane najczęściej jako terapia pierwszej linii, powinny zostać zastąpione przy rozpoczęciu leczenia przez analogi prostaglandyn, jako leki skuteczniejsze w obniżaniu IOP i powodujące mniej działań niepożądanych; w przypadku chorych z takim samym IOP w obojgu oczu, zaleca się rozpoczęcie terapii w jednym oku, aby po 2-4 tygodniach ocenić skuteczność i tolerancję podawanego leku poprzez porównanie z okiem nieleczonym. <p>Terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku nieskuteczności monoterapii zalecane jest skojarzone podawanie dwóch lub kilku leków, jednak liczba podawanych preparatów oraz częstość aplikacji powinny być jak najmniej, aby dodatkowo nie pogarszać jakości życia chorego oraz zwiększyć szansę na przestrzeganie leczenia. <p>W wytycznych brak jest odniesienia do połączenia brynzolamidu z brymomidyną.</p>
<p>Europa</p>	<p>EGS, 2014¹⁰</p>	<p>Wytyczne European Glaucoma Society z 2008 roku dotyczą diagnostyki i leczenia jaskry. Zalecenia dotyczące leczenia jaskry otwartego kąta przez eszczarania przedstawiono poniżej.</p> <p>Monoterapia Leki pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> analogi prostaglandyn i prostamidy: <ul style="list-style-type: none"> analogi prostaglandyn: bimatoprost 0,03%, tafluprost 0,015%, trawoprost 0,003-0,004%; prostamidy: bimatoprost 0,01-0,03%; agoniści receptorów α-2-adrenergicznych (α-2-mimetyki): <ul style="list-style-type: none"> α₂-selektywne: apraklonidyna 0,5-1,0%, brymomidyna 0,2%, klonidyna 0,125-0,5%; β-blokery: <ul style="list-style-type: none"> nieselektywne: befunolol 0,5%, lewobunolol 0,25%, metypranolol 0,1-0,3%, tymolol 0,1-0,25-0,5%, karteolol

- 0,5-2,0%,
 - o β_1 -selektywne: betaksolol 0,5%;
- inhibitory anhidrazy węglanowej:
 - o systemowe, doustne: acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid,
 - o miejscowe: brynzolamid 1%, dorzolamid 2%.

Leki drugiego rzutu:

W przypadku nieskuteczności pierwszej linii leczenia lub związanych z nią działań niepożądanych należy zastosować leki adrenergiczne, parasympatykomimetyki (leki cholinergiczne) lub leki osmotyczne (glicerol i mannitol). W sytuacji nadciśnienia ocznego (OHT) niewielki wzrost IOP nie jest wystarczającym powodem do rozpoczęcia leczenia. Wdrożenie terapii należy rozważyć dopiero wtedy, gdy u pacjenta obserwowane są powtarzalne wartości IOP w zakresie 20-30 mm Hg.

Terapia skojarzona:

Po nieskuteczności co najmniej dwóch monoterapii należy rozważyć możliwość wprowadzenia terapii skojarzonej lub preparatu złożonego, co jest bardziej zalecane. Do grupy zalecanych kombinacji leków należą:

- bimatoprost 0,03%/tymolol 0,5%,
- latanoprost 0,005%/tymolol 0,5%,
- trawoprost 0,0004%/tymolol 0,5%,
- brym onidyna 0,2%/tymolol 0,5%,
- dorzolamid 2%/tymolol 0,5%,
- pilokarpina 2%/tymolol 0,5%,
- pilokarpina 4%/tymolol 0,5%,
- pilokarpina 2%/metypranolol 0,1%,
- pilokarpina 2%/karteolol 2%,
- brynzolamid 1%/brym onidyna 0,2%,
- tafluprost 0,0015%/tymolol 0,5%.

W wytycznych uwzględniono możliwość zastosowania preparatu złożonego brynzolamid 1%/brym onidyna 0,2%, wskazując na to, iż jest to nowy preparat niezawierający w swoim składzie β -blokerów, które mogą się przyczynić do wystąpienia ogólnoustrojowych skutków ubocznych. Ze względu jednak na fakt, iż jest to preparat, który dopiero niedawno otrzymał rejestrację FDA (w momencie publikacji tych wytycznych lek nie miał jeszcze rejestracji EMA), nie jest on na razie powszechnie dostępny na rynku europejskim.

Zgodnie z wytycznymi, w I linii leczenia najczęściej wybraną terapią początkową jest leczenie farmakologiczne. Jako leki pierwszego wyboru najczęściej wymieniane są analogi prostaglandyn, nieco rzadziej β -blokery, natomiast pozostałe 3 grupy leków, tj. inhibitory anhidrazy węglanowej, agoniści receptorów α -2-adrenergicznych oraz parasympatykomimetyki stosowane są zazwyczaj po niepowodzeniu leczenia analogami prostaglandyn lub β -blokerami. Preparaty złożone są zalecane dopiero po nieskuteczności monoterapii (zazwyczaj rekomendowane jest wypróbowanie co najmniej 2 monoterapii i dopiero wprowadzenie terapii skojarzonej lub preparatów złożonych). Leczenie laserowe oraz zabiegi chirurgiczne stosowane są znacznie rzadziej niż farmakoterapia, zazwyczaj po niepowodzeniu stosowania leków w monoterapii i skojarzeniu.

Wybór odpowiedniego leczenia na każdym etapie jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby (stopnia uszkodzenia nerwu wzrokowego), szybkości postępu zmian jaskrowych, typu jaskry, współistnienia czynników ryzyka, występowania chorób współistniejących, uwarunkowań społecznych, psychologicznych, finansowych i innych. Ostateczną decyzję podejmuje lekarz po konsultacji z pacjentem.

Jedynie w europejskich wytycznych European Glaucoma Society (EGS) z 2014 uwzględniono możliwość zastosowania preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna. Przyczyną ograniczonej ilości danych na ten temat jest prawdopodobnie niedawna rejestracja leku, zarówno przez *European Medicines Agency* (EMA; maj 2014) jak i przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA; kwiecień 2013), gdy większość wytycznych (z wyjątkiem EGS i AAO) została już opublikowana.

1.1.10 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

W niniejszym podrozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA z podziałem na opinie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz opinie agencji ze świata zrzeszonych w INAHTA i innych.

1.1.10.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

Lek Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna) nie był oceniany przez Agencję pod kątem objęcia refundacją we wskazaniu leczenie jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego.

1.1.10.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych pod względem rekomendacji

zastosowania leku Simbrinza® w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) - Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) - Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) - Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) - Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) - Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) - Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) - Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) - Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) - Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) - Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) - Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) - Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) - Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) - Dania;
- Danish Medicines Agency - Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) - Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) - Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) - Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) - Nowa Zelandia.

Odnaleziono pięć rekomendacji preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna: rekomendację agencji *Greater Manchester Medicines Management Group* (GMMMG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Danish Medicines Agency* (DMA) oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) - patrz tabela poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
Wielka Brytania	GMMMG ²⁰	pozytywna	01.2015	Pozytywna rekomendacja we wskazaniu zarejestrowanym przez EMA w populacji pacjentów, u których wskazana jest terapia skojarzona substancjami tworzącymi

				preparat Simbrinza®
Szkocja	SMC ²¹	pozytywna	11.2014	Rekomendacja we wskazaniu: obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, dla których monoterapia nie zapewnia wystarczającej redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego.
Francja	HAS ²²	pozytywna	12.2014	Francuska agencja rekomenduje włączenie preparatu Simbrinza na listy refundacyjne we wskazaniu zarejestrowanym przez EMA.
Dania	DMA ²³	pozytywna	10.2014	Simbrinza jest wskazana w obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.
Kanada	CADTH ²⁴	pozytywna	06.2015	Kanadyjski komitet ekspertów ds. leków (CDEC) rekomenduje stosowanie preparatu Simbrinza w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Na stronie agencji *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) odnaleziono podsumowanie dowodów dotyczących skuteczności preparatu Simbrinza®.²⁵ Autorzy tego dokumentu podkreślają jednak, że podsumowanie to nie stanowi rekomendacji NICE.

1.2 Interwencja

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).²⁶

1.2.1 Simbrinza® (bryzolanamid + brymonidyna)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Bryzolanamid + brymonidyna
Opatentowane nazwy handlowe	Simbrinza®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	preparaty złożone zawierające bryzolanamid (S01EC54)*
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Alcon Laboratories (UK) Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania

* kod ATC oraz grupa farmakoterapeutyczna nie zostały jeszcze przydzielone, jednak na stronie WHOCC odnaleziono listę nowych kodów ATC, których wprowadzenie planowane jest na 2015 rok.^{26,27}

Postać farmaceutyczna

Krople do oczu, zawiesina (krople do oczu).

1 ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu i 2 mg brymonidyny winianu, co odpowiada 1,3 mg brymonidyny.

Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang.: *intraocular pressure*) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.

Mechanizm działania

Produkt Simbrinza zawiera dwie substancje czynne: brynzolamid i winian brymonidyny. Oba te składniki zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania (OAG, ang.: *open-angle glaucoma*) oraz z nadciśnieniem ocznym (OHT, ang.: *ocular hypertension*), przez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej w wyrostku rzęskowym oka. Pomimo że zarówno brynzolamid, jak i brymonidyna obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej, ich mechanizmy działania są różne.

Brynzolamid działa poprzez hamowanie aktywności enzymu anhidrazy węglanowej (CA-II, ang.: *carbonic anhydrase II*) w nabłonku wyrostków rzęskowych, co spowalnia wytwarzanie jonów dwuwęglanowych i w konsekwencji zmniejsza transport sodu i potasu przez nabłonek wyrostków rzęskowych, czego skutkiem jest zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. **Brymonidyna**, agonista receptora alfa-2-adrenergicznego, hamuje enzym cyklazę adenylową i zmniejsza zależne od stężenia cAMP wytwarzanie cieczy wodnistej. Ponadto, podawanie brymonidyny zwiększa odpływ naczyniówkowo-twardówkowy.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecaną dawką u dorosłych (w tym osób w podeszłym wieku) jest jedna kropla produktu Simbrinza do chorego(ych) oka (oczu) dwa razy na dobę.

Szczególna grupa pacjentów

- Nie zaleca się stosowania produktu Simbrinza u dzieci i młodzieży.

- Nie przeprowadzono badań produktu Simbrinza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w tej grupie pacjentów.
- Produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i kwasicią hiperchloremiczną.

Sposób podawania

Podanie do oka.

1.3 Komparatory

Rozdział prezentuje komparatory dla leku Simbrinza® w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego.

1.3.1 Uzasadnienie doboru komparatorów

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.*

Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna) jest preparatem złożonym wskazanym w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego u dorosłych pacjentów, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP. Na tej podstawie uznano, że odpowiednim komparatorem dla leku Simbrinza® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu brynzolamidu i brymonidyny w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Simbrinza®. Podobną strategię przyjęła AOTM w Analizie Weryfikacyjnej produktu leczniczego Egiramlor®, która zgodnie z ChPL i opiniami ekspertów, oparta została na podstawowym porównaniu tego leku z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami amlodypiny i ramiprilu (substancje aktywne wchodzące w skład leku Egiramlor®).²⁸ Zarówno brynzolamid, jak i brymonidyna są obecnie refundowane w Polsce w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego (Obwieszczenie MZ z dnia 28 października 2015 r.)²⁹ i stanowią standard leczenia w świetle opublikowanych polskich i światowych wytycznych.

Zgodnie z wytycznymi, wybór konkretnej opcji terapeutycznej w leczeniu jaskry uzależniony jest od szeregu czynników takich jak: stopień zaawansowania i typ jaskry czy występowanie chorób współistniejących. Spośród preparatów złożonych dostępnych w Polsce Simbrinza® jest jedyną opcją terapeutyczną bez β-blokera. Odmienny w stosunku do pozostałych preparatów złożonych mechanizm działania, powoduje iż z dużym prawdopodobieństwem kierowana ona będzie do osób, u których inny rodzaj terapii łączonej jest niezalecany lub przeciwwskazany. W związku z powyższym, mimo że nie wynika to bezpośrednio z charakterystyki produktu leczniczego, założono, iż Simbrinza® w większości przypadków będzie zastępować terapię dwuskładnikową złożoną z substancji wchodzących w jej skład, dlatego jest to jedyny odpowiedni dla niej komparator.

1.3.2 Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania

1.3.2.1 Brynzolamid³⁰

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Brynzolamid
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	produkty przeciwjaskrowe i zwięzające źrenicę, inhibitory anhidrazy węglanowej (S01EC04)
Preparaty zarejestrowane w Polsce ³¹	patrz tabela poniżej
Preparaty refundowane w Polsce ³¹	patrz tabela poniżej (podkreślone preparaty)

Podmioty odpowiedzialne właściwie dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce³¹

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
<u>Azopt</u>	Alcon Laboratories, Wielka Brytania
Brinzopt	Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o., Polska
<u>Brinzolamide Sandoz</u>	Sandoz GmbH, Austria
Brizadopt	Pharmaswiss Czeska Republika s.r.o., Czechy
Optilamid	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma s.a., Polska

Określenie sposobu i poziomu finansowania

Brynzolamid jest refundowany w ramach grupy limitowej 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). W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatu.²⁹

Tabela 4. Sposób i poziom finansowania brynzolamidu.

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Brynzolamidum	Azopt, krople do oczu, zawieszka, 10 mg/ml	5 ml (but.)	5909990989114	40,35	29,88	ryczak
Brynzolamidum	Brinzolamide Sandoz, krople do oczu, zawieszka, 10 mg/ml	1 butelka po 5 ml	5909991189648	29,88	29,88	ryczak

Postać farmaceutyczna

Krople do oczu, zawiesina.

Wskazania do stosowania

AZOPT jest wskazany do obniżania podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku:

- nadciśnienia ocznego,
- jaskry z otwartym kątem przesączania.

w monoterapii u pacjentów dorosłych niereagujących na leczenie beta-blokerami lub u pacjentów dorosłych, u których beta-blokery są przeciwwskazane; oraz w leczeniu skojarzonym z beta-blokerami lub analogami prostaglandyn.

Mechanizm działania

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT1 występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podczas stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, AZOPT podaje się dwa razy na dobę po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Niektórzy pacjenci mogą lepiej reagować, kiedy produkt jest podawany trzy razy na dobę po jednej kropli.

Szczególne grupy pacjentów:

- U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.
- Produktu AZOPT nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.
- Produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i kwasicy hiperchloremiczną.

Sposób podawania

Do stosowania do oczu.

1.3.2.2 Brymonidyna³²

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Brymonidyna
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Sympatykomimetyki stosowane w jaskrze - brymonidyna (S01EA05)
Preparaty zarejestrowane w Polsce ³¹	patrz tabela poniżej
Preparaty refundowane w Polsce ³¹	patrz tabela poniżej (podkreślone preparaty)

Podmioty odpowiedzialne właściwie dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce³¹

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
<u>Alphagan</u>	Allergan Pharmaceuticals Ireland, Irlandia
<u>Bimatoprost</u>	Adamed sp. z o.o., Polska
Briglau	Medana Pharma spółka akcyjna, Polska
<u>Briglau PPH</u>	Zakłady farmaceutyczne Polpharma s.a., Polska
Brimodiol	Sun-Farm sp. z o.o., Polska
Brimogen	Generics (uk) LTD, Wielka Brytania
Brimoteva	Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o., Polska
<u>Brymont</u>	Blumont Pharma Ltd, Wielka Brytania
Clarix	Sandoz GmbH, Austria
<u>Ludfan</u>	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa s.a., Polska
Mirvaso	Galderma International, Francja

Określenie sposobu i poziomu finansowania

Brymonidyna jest refundowana w ramach grupy limitowej 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}. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatów.²⁹

Tabela 5. Sposób i poziom finansowania brymonidyny.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Brymonidinum	Alphagan, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml	5909990865024	34,42	29,88	ryczałt
Brymonidinum	Bimatoprost, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but)	5909990874194	29,88	29,88	ryczałt
Brymonidinum	Briglau PPH, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but)	5909990974641	29,88	29,88	ryczałt
Brymonidinum	Brymont, krople do oczu, roztwór,	5 ml	5909990866106	23,65	23,65	ryczałt

	2 mg/ml					
Brymonidyna	Lusfen, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but.)	5909990677733	30,34	29,88	ryczałt

Postać farmaceutyczna

Krople do oczu, roztwór.

Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (CŚG) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym.

- W monoterapii u pacjentów, u których miejscowe stosowanie β -adrenolityków jest przeciwwskazane.
- W leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie śródgałkowe, jeżeli zmniejszenie ciśnienia z użyciem tych produktów jest niewystarczające.

Mechanizm działania

Brymonidyna jest 1000 razy silniejszym selektywnym agonistą alfa-2-adrenoreceptora niż alfa-1-adrenoreceptora. Wskutek tej selektywności nie rozszerza źrenicy i nie powoduje skurczu naczyń włosowatych przeszczepów ksenogenicznych siatkówki ludzkiej.

Miejscowe podanie winianu brymonidyny powoduje obniżenie ciśnienia śródgałkowego z minimalnym oddziaływaniem na parametry układu sercowo-naczyniowego i oddechowego.

Brymonidyna, agonista receptora alfa-2-adrenergicznego, hamuje enzym cyklazę adenylową i zmniejsza zależne od stężenia cAMP wytwarzanie cieczy wodnistej. Ponadto, podawanie brymonidyny zwiększa odpływ naczyniówkowo-twardówkowy.²⁶

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Zalecaną dawką jest jedna kropla produktu leczniczego Alphagan do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę, w przybliżeniu w odstępach 12-godzinnych.

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu ograniczenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku zaleca się natychmiast po zakropleniu uciśnięcie przez jedną minutę worka tęczowego w kącie przyśrodkowym oka.

Jeśli podawany jest więcej niż jeden lek okulistyczny stosowany miejscowo, poszczególne leki należy zakraplać w odstępach 5-15 minutowych.

Szczególna grupa pacjentów:

- Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.
- Produktu Alphagan nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, a także u młodzieży.

Sposób podawania

Podanie do oka.

1.4 Oceniane punkty końcowe

W niniejszej analizie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii.

SKUTECZNOŚĆ

W zakresie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej;
- średnia procentowa zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej;
- odsetek chorych, którzy uzyskali IOP <18 mmHg.

BEZPIECZEŃSTWO

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- poważne zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym w przebiegu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Simbrinza® (brynzolamid + winian brymonidyny)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny.
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) Średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej; Średnia procentowa zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej; odsutek chorych, którzy uzyskali IOP <18 mmHg. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony; poważne zdarzenia niepożądane; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; działania niepożądane leku.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - o Medline,
 - o EMBASE,
 - o The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - o Center for Reviews and Dissemination,
 - o strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 26.11.2015. Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (P.W. i T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim i polskim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - o dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z jaskrą otwartego kąta przesączenia lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.
- Badana interwencja:
 - o preparat złożony brynzolamid + brymonidyna (1%/0,2%).
- Komparatory:
 - o terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - o w zakresie skuteczności:
 - średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP),
 - średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej,
 - średnia procentowa zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej,
 - odsetek chorych, którzy uzyskali IOP $<$ 18 mmHg;
 - o w zakresie bezpieczeństwa:
 - zgony,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem
 - działania niepożądane leku.
- Metodyka badania:
 - o prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją.

Do analizy włączono również opracowania wtórne dotyczące zastosowania preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączenia lub nadciśnienia ocznego, które spełniały kryteria przeglądu systematycznego, tj.:

- zawierały informację na temat analizowania danych, przez co najmniej 2 autorów;
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Dawki składowych preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego.
- Dawkowanie preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego.
- Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.
- Badania niekontrolowane.
- Badania na zdrowych ochotnikach.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (P.W.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (T.M.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad.

Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (P.W. i T.M.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD - *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych z lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza Excel 2010.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki przedstawiono w formie ilorazu ryzyka (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza Excel 2010.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

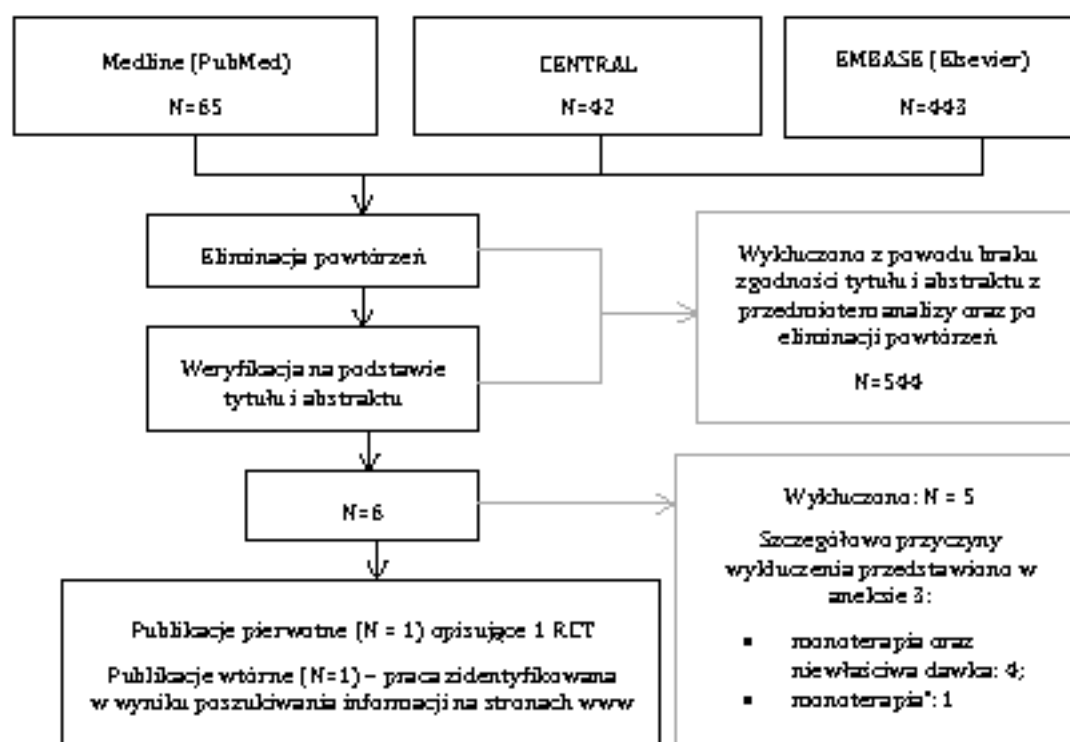
W toku przeszukiwań baz danych 550 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 6 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 1 opracowanie pierwotne, które dotyczyło 1 kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna włączono:

- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami (Gandolfi 2014).

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej porównania preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna i terapii brynzolamidem i brymonidyną dawkowanymi oddzielnie w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego o charakterze systematycznego przeglądu piśmiennictwa. W ramach wyszukiwania potrzebnych informacji na stronach www zidentyfikowano jednak 1 taką pracę i włączono ją do analizy. Przyczyną braku zidentyfikowania jej w przeszukiwanych bazach danych jest prawdopodobnie niedawna publikacja artykułu, tj. 24.10.2015.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.



* ze względu na niewielką liczbę badań włączonych do analizy (1 randomizowane badanie kliniczne), w celu dokonania bardziej wnikliwej oceny skuteczności i bezpieczeństwa do analizy włączono również jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące terapię złożoną z monoterapią z wykorzystaniem brynzolamidu lub brymonidyny

Większa, w stosunku do liczby badań o prawidłowym dawkowaniu, liczba badań o dawkowaniu niezgodnym z charakterystyką produktu leczniczego Simbrinza®, wynika z różnic rejestracyjnych wnioskowanego leku złożonego oraz preparatów brynzolamidu i brymonidyny w Ameryce (FDA) i Europie (EMA). W Ameryce preparaty te zarejestrowano w dawkowaniu trzy razy na dzień, natomiast w Europie dwa razy na dzień.

4.2 Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej porównania preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna i terapii brynzolamidem i brymonidyną dawkowanymi oddzielnie w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego o charakterze systematycznego przeglądu piśmiennictwa. W ramach wyszukiwania potrzebnych informacji na stronach www zidentyfikowano jednak 1 taką pracę i włączono ją do analizy. Przyczyną braku zidentyfikowania jej

w przeszukiwanych bazach danych jest prawdopodobnie niedawna publikacja artykułu, tj. 24.10.2015.

4.2.1 Sharma 2015

Sharma S, Trikha S, Perera SA, Aung T. Clinical effectiveness of brinzolamide 1%-brimonidine 0.2% fixed combination for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology* 24 November 2015 Volume 2015:9 Pages 2201—2207. <http://dx.doi.org/10.2147/OPTH.S72380>

Opracowanie wtórne Sharma 2015 dotyczyło porównania skuteczności preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna i terapii brynzolamidem i brymonidyną dawkowanymi oddzielnie w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego. Autorzy przeszukali bazę Pubmed i rejestr Clinical Trials. Poszukiwano kontrolowanych badań z randomizacją. Do analizy włączono 4 badania RCT (1 porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami: Gandolfi 2014 oraz 3 porównujące terapię złożoną z monoterapią z wykorzystaniem brynzolamidu lub brymonidyny: Nguyen 2013, Katz 2013, Aung 2014). Ze względu na dawkowanie niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego Simbrinza®, w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników 2 badań (tj. Nguyen 2013 i Katz 2013).

Szczegółowe wyniki dla pozostałych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej.

Badanie	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna) Średnia (mmHg)	Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami Średnia (mmHg)	Monoterapia brynzolamidem Średnia (mmHg)	Monoterapia brymonidyną Średnia (mmHg)
Aung 2014	7,2-9,3	-	5,5-7,2	5,2-8,1
Gandolfi 2014	7,2-9,3	7,7-9,4	-	-

Autorzy analizy wskazują na wyższą skuteczność preparatu złożonego w obniżaniu IOP w stosunku do każdego z poszczególnych jego składników podawanych w monoterapii, a także na porównywalną skuteczność preparatu złożonego oraz skojarzonego leczenia brynzolamidem i brymonidyną podawanych oddzielnie. Pod względem bezpieczeństwa leczenia nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

4.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego – skala Jadad

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania*:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

* Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali Jadad
Gandolfi 2014	1	1	1	1	1	5

Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego włączonego do analizy badania Gandolfi 2014 (badanie porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami) można ocenić jako niskie - badanie otrzymało 5 punktów w pięciostopniowej skali Jadad.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę wyników badań pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego zawierającego brynzolamid oraz brymonidynę w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- terapii skojarzonej z wykorzystaniem brynzolamidu i brymonidyny.

5.1 Preparat złożony vs terapia skojarzona

Do porównania preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna w odniesieniu do terapii skojarzonej prowadzonej z wykorzystaniem brynzolamidu i brymonidyny włączono jedno randomizowane badanie kliniczne Gandolfi 2014.

Schemat dawkowania przestrzegany we włączonym badaniu:

- interwencja - placebo podane w postaci 1 kropli do każdego oka, następnie preparat łączony brynzolamid + brymonidyna (1%/0,2%) podany w postaci 1 kropli do oczu; 10-minutowy okres oczekiwania dzielił oba podania; krople wkrapiane 2 razy dziennie przez okres 6 miesięcy;
- komparator - brymonidyna (0,2%) podana w postaci 1 kropli do każdego oka, następnie brynzolamid (1%) podany w postaci 1 kropli do oczu; 10-minutowy okres oczekiwania dzielił oba podania; krople wkrapiane 2 razy dziennie przez okres 6 miesięcy.

5.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności produktu złożonego brynzolamid + brymonidyna w odniesieniu do terapii skojarzonej z wykorzystaniem brynzolamidu i brymonidyny dawkowanymi osobno pod względem następujących punktów końcowych:

- średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP);
- średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowej;
- średnia procentowa zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowej;
- odsetek chorych, którzy uzyskali IOP <18 mmHg podczas wizyty oceniającej pierwotną skuteczność w 3 miesiącu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1.1 Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP)

W żadnym z uwzględnionych w badaniu punktów czasowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wartościach średnich ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny - patrz tabela poniżej.

Tabela B. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe - ocena skuteczności brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.

Badanie	Czas pomiaru IOP	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)			Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny			Różnica (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (mmHg)	SD*	N	Średnia (mmHg)	SD*		
2. tydzień									
Gandolfi 2014	9:00	394	19,4	3,57	384	19,1	3,53	0,3 [-0,20; 0,80]	0,239
	11:00	392	16,2	3,17	383	16,3	2,94	-0,1 [-0,53; 0,33]	0,649
3. miesiąc									
Gandolfi 2014	9:00	384	19,2	3,72	373	19,3	3,28	-0,1 [-0,60; 0,40]	0,695
	11:00	380	16	3,12	363	16,2	3,05	-0,2 [-0,64; 0,24]	0,377
6. miesiąc									
Gandolfi 2014	9:00	345	19,7	3,71	330	19,5	3,81	0,2 [-0,37; 0,77]	0,490
	11:00	344	16,4	3,15	328	16,5	3,44	-0,1 [-0,60; 0,40]	0,695

*przeliczenie błędów standardowych (SE) na wartość odchylenia standardowego.

5.1.1.2 Średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowej

Dla wszystkich wizyt kontrolnych przeprowadzonych w trakcie badania wykazano porównywalną skuteczność preparatu złożonego oraz skojarzonego leczenia brynzolamidem i brymonidyną podawanymi oddzielnie pod względem średniego obniżenia IOP - patrz tabela poniżej.

Tabela 9. Średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej – ocena skuteczności brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.

Badanie	Czas pomiaru IOP	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)			Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny			Różnica (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (mmHg)	SD*	N	Średnia (mmHg)	SD*		
2. tydzień									
Gandolfi 2014	9:00	394	-7,6	3,18	384	-7,9	3,33	0,3 [-0,16; 0,76]	0,199
	11:00	392	-9,6	3,17	383	-9,6	3,13	0 [-0,44; 0,44]	1
	połączone wyniki z 2 wizyt	394	-8,4†	3,18*	384	-8,4†	3,33*	0 [-0,46; 0,46]	1
3. miesiąc									
Gandolfi 2014	9:00	384	-7,7	3,33	373	-7,8	3,09	0,1 [-0,36; 0,56]	0,668
	11:00	380	-9,7	3,12	363	-9,7	3,24	0 [-0,46; -0,46]	1
	połączone wyniki z 2 wizyt	384	-8,5†	3,14*	373	-8,3†	3,09*	-0,2 [-0,64; 0,24]	0,377
6. miesiąc									
Gandolfi 2014	9:00	345	-7,3	3,34	330	-7,7	3,45	0,4 [-0,11; 0,91]	0,127
	11:00	344	-9,3	3,15	328	-9,4	3,26	0,1 [-0,39; 0,59]	0,686
	połączone wyniki z 2 wizyt	345	-8,1†	3,34*	330	-8,2†	3,27*	0,1 [-0,4; 0,6]	0,694

† wartości średnie otrzymane metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu statystycznego właściwego dla miejsca prowadzenia badania; * przeliczenie błędu standardowego (SE) na wartość odchylenia standardowego; * wartość SE odczytana z wykresu.

5.1.1.3 Średnia procentowa zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowej

Dla wszystkich wizyt kontrolnych przeprowadzonych w trakcie badania wykazano porównywalną skuteczność preparatu złożonego oraz skojarzonego leczenia brynzolamidem i brymonidyną podawanymi oddzielnie pod względem średniej procentowej zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do jego wartości początkowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 10. Średnia procentowa zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej - ocena skuteczności brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.

Badanie	Czas pomiaru IOP	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)			Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny			Różnica (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (mmHg)	SD*	N	Średnia (mmHg)	SD*		
2. tydzień									
Gandolfi 2014	9:00	394	-28,3	11,51	384	-29,1	11,56	0,8 [-0,82; 2,42]	0,33
	11:00	392	-37	10,69	383	-36,8	10,76	-0,2 [-1,71; 1,31]	0,80
3. miesiąc									
Gandolfi 2014	9:00	384	-28,6	11,37	373	-28,6	11,01	0 [-1,59; 1,59]	1,00
	11:00	380	-37,6	10,72	363	-37,4	10,67	-0,2 [-1,74; 1,34]	0,80
6. miesiąc									
Gandolfi 2014	9:00	345	-27	12,07	330	-28,2	11,99	1,2 [-0,62; 3,02]	0,20
	11:00	344	-35,9	11,13	328	-36,1	11,41	0,2 [-1,51; 1,91]	0,82

* przeliczenie błędu standardowego (SE) na wartość odchylenia standardowego.

5.1.1.4 Odsetek chorych, którzy uzyskali IOP < 18 mmHg

Według autorów badania Gandolfi 2014 odsetek pacjentów ze zmierzonym IOP niższym niż 18 mmHg był porównywalny w obu grupach we wszystkich badanych punktach czasowych. Podczas wizyt kontrolnych przeprowadzanych o godzinie 11 odsetek chorych mieścił się w zakresie 68,9% - 71,6% dla preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna i 65,8% - 71,6% dla terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny.

5.1.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia preparatem złożonym w odniesieniu do terapii skojarzonej (z wykorzystaniem brynzolamidu i brymonidyny) analizowano pod względem takich punktów końcowych jak:

- zgony;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;

- działania niepożądane leku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.2.1 Zgony

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymującą preparat złożony a grupą otrzymującą terapię skojarzoną oddzielnymi lekami w zakresie częstości zgonów. W czasie trwania badania odnotowano wyłącznie 1 zgon w grupie przyjmującej terapię skojarzoną. Pacjent zmarł na zawał serca, co w ocenie autorów badania nie miało związku z leczeniem.

Tabela 11. Zgony - ocena bezpieczeństwa brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.

Badanie	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)		Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Gandoffi 2014	452	0 (0)	436	1(0,2)	-0,23 [-0,86; 0,40]	0,474

5.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymującą preparat złożony a grupą otrzymującą terapię skojarzoną oddzielnymi lekami w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych- patrz tabela poniżej.

Tabela 12. Poważne zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.

Badanie	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)		Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Gandoffi 2014	452	11 (2,4)	436	7(1,6)	0,83 [-1,02; 2,67]	0,379

5.1.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymującą preparat złożony a grupą otrzymującą terapię skojarzoną oddzielnymi lekami w

zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 13. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - ocena bezpieczeństwa brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.

Badanie	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)		Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Gandolfi 2014	452	45 (10,0)	436	51 (11,7)	-1,74 [-5,83; 2,35]	0,404

5.1.2.4 Działania niepożądane związane z podawanym leczeniem

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymującą preparat złożony a grupą otrzymującą terapię skojarzoną oddzielnymi lekami w zakresie częstości występowania wszystkich działań niepożądanych związanych z podawanym leczeniem uwzględnionych w badaniu Gandolfi 2014 - patrz tabela poniżej.

Tabela 14. Działania niepożądane związane z podawanym leczeniem - ocena bezpieczeństwa brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.

Parametr	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)		Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
pacjenci, u których wystąpiło DN*	452	106 (23,5)	436	117 (26,8)	-3,38 [-9,09; 2,32]	0,245
działania niepożądane związane z podawanym leczeniem (> 1% częstość występowania)						
przekrwienie gałki ocznej	452	16 (3,5)	436	17 (3,9)	-0,36 [-2,85; 2,13]	0,777
przekrwienie spojówek	452	9 (2,0)	436	13 (3,0)	-0,99 [-3,04; 1,06]	0,344
alergiczne zapalenie spojówek	452	14 (3,1)	436	9 (2,1)	1,03 [-1,05; 3,11]	0,331
podrażnienie oczu	452	12 (2,7)	436	7 (1,6)	1,05 [-0,84; 2,94]	0,278
suchość w ustach	452	11 (2,4)	436	14 (3,2)	-0,78 [-2,96; 1,40]	0,485
zaburzenie smaku	452	11 (2,4)	436	16 (3,7)	-1,24 [-3,50; 1,03]	0,285
niewyraźne widzenie	452	9 (2,0)	436	13 (3,0)	-0,99 [-3,04; 1,06]	0,344
sermość	452	7 (1,5)	436	15 (3,4)	-1,89 [-3,95; 0,16]	0,071

ból oka	452	7 (1,5)	436	8 (1,8)	-0,29 [-1,98; 1,41]	0,741
świąd oka	452	7 (1,5)	436	8 (1,8)	-0,29 [-1,98; 1,41]	0,741
alergia oczu	452	5 (1,1)	436	6 (1,4)	-0,27 [-1,73; 1,19]	0,717
zapalenie spojówek	452	5 (1,1)	436	5 (1,1)	-0,04 [-1,43; 1,35]	0,954
zapalenie powiek	452	5 (1,1)	436	4 (0,9)	0,19 [-1,13; 1,50]	0,779
nasilone łzawienie	452	5 (1,1)	436	4 (0,9)	0,19 [-1,13; 1,50]	0,779
punktowe zapalenie rogówki	452	4 (0,9)	436	6 (1,4)	-0,49 [-1,88; 0,90]	0,490
uczucie obecności ciała obcego w oku	452	1 (0,2)	436	5 (1,1)	-0,93 [-2,01; 0,16]	0,096

* DN – działania niepożądane związane z po dawany m leczeniem.

5.2 Dodatkowe doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego

W celu bardziej wnikliwej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, leczenie preparatem złożonym porównywano również z brynzolamidem lub brymonidyną w monoterapii. W toku systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano jedną pracę (Aung 2014), w której leczenie preparatem złożonym porównywano z brynzolamidem lub brymonidyną stosowanymi w monoterapii. Wyniki tych porównań zestawiono w aneksie 9 i 10 do niniejszej analizy. Należy podkreślić, że praca Aung 2014 nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia do niniejszej analizy i w toku selekcji została wykluczona z przeglądu systematycznego. Uwzględnienie wyników tej pracy w niniejszym opracowaniu wynika z małej liczby zidentyfikowanych dowodów klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i ma na celu jedynie poszerzenie zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem złożonym, w tym szczególnie wykazanie istotnej klinicznej przewagi terapii złożonej nad monoterapią.

5.2.1 Skuteczność

Badanie poprzedzające rejestrację preparatu złożonego, porównujące jego skuteczność w stosunku do poszczególnych składników wchodzących w skład preparatu złożonego, musi wykazać wyższą skuteczność preparatu, aby mógł on być później zarejestrowany przez FDA czy też EMA.³³ W aneksie 9 do niniejszej analizy przedstawiono wyniki takiego badania.

Wyniki badania Aung 2014 wskazują na wyższą skuteczność preparatu Simbrinza® w obniżaniu IOP w stosunku do każdego z poszczególnych jego składników podawanych w monoterapii. Zmniejszenie ciśnienia wewnątrz gałki ocznej po 3 miesiącach było

większe u pacjentów, którym podawano produkt Simbrinza® (średnie zmniejszenie o 7,9 mmHg), niż u pacjentów, którym podawano brynzolamid lub brymonidynę (odpowiednio o 6,5 i 6,4 mmHg).

5.2.2 Bezpieczeństwo

W celu bardziej wnikliwej oceny bezpieczeństwa, leczenie preparatem złożonym porównywano również z brynzolamidem lub brymonidyną w monoterapii. Wyniki porównania zestawiono w aneksie 10 do niniejszej analizy.

5.2.2.1 Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem brynzolamidu

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy preparatem złożonym oraz brynzolamidem w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, a także w zakresie większości działań niepożądanych leku.

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść preparatu złożonego odnotowano pod względem częstotliwości występowania jedynie 2 z 23 zdarzeń zakwalifikowanych w opinii ekspertów do działań niepożądanych leku (tj. przekrwienie gałki ocznej i ból oka), a także w zakresie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz liczebności pacjentów z >1 działaniem niepożądanym leku.

5.2.2.2 Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem brymonidyny

Dla porównania preparatu złożonego i brymonidyny nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie takich punktów końcowych jak: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, liczebność pacjentów z >1 działaniem niepożądanym leku oraz w zakresie większości działań niepożądanych leku rozpatrywanych indywidualnie.

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść preparatu złożonego odnotowano pod względem częstotliwości występowania jedynie 4 z 23 zdarzeń zakwalifikowanych w opinii ekspertów do działań niepożądanych leku (tj. ból oka, zaburzenie smaku, niewyraźne widzenie oraz zapalenie spojówek).

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Simbrinza® (brynzolamid + winian brymonidyny) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączenia lub nadciśnienia ocznego w porównaniu do terapii skojarzonej tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeczonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Do dnia 26.11.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna 1 badanie (Gandolfi 2014) porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami. Jakość tego badania określono jako wysoką (badanie uzyskało maksymalną liczbę punktów w pięciostopniowej skali Jadad).

Dodatkowo, w celu dokonania bardziej wnikliwej oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego do analizy włączono również jedno randomizowane badanie kliniczne (Aung 2014) porównujące terapię złożoną z monoterapią z wykorzystaniem brynzolamidu lub brymonidyny. Wyniki tych porównań zestawiono w aneksie 9 i 10 do niniejszej analizy.

Poniżej zebrano wyniki analizy badania Gandolfi 2014.

Preparat złożony vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami

Skuteczność

- **wykazano porównywalną skuteczność preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna oraz skojarzonego leczenia brynzolamidem i brymonidyną podawanymi oddzielnie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (dla wszystkich wizyt kontrolnych przeprowadzonych w trakcie badania):**
 - o średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP);
 - o średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowej;
 - o średnia procentowa zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w stosunku do wartości początkowej;
 - o odsetek chorych, którzy uzyskali IOP < 18 mmHg (porównywalna skuteczność w zakresie tego punktu końcowego przyjęta w oparciu o

opinię autorów badania Gandolfi 2014; niewystarczająca liczba danych uniemożliwiła przedstawienie wyniku porównania w formie ilorazu szans}.

Bezpieczeństwo

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy preparatem złożonym brynzolamid + brymonidyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych:
 - o zgony;
 - o poważne zdarzenia niepożądane;
 - o przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
 - o działania niepożądane związane z podawanym leczeniem.

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- niewielka liczba badań włączonych do analizy skuteczności - zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna w analizowanym wskazaniu;
- większa, w stosunku do liczby badań o prawidłowym dawkowaniu, liczba badań o dawkowaniu niezgodnym z charakterystyką produktu leczniczego Simbrinza[®], co wynika z różnic rejestracyjnych wnioskowanego leku złożonego oraz preparatów brynzolamidu i brymonidyny w Ameryce (FDA) i Europie (EMA); w Ameryce preparaty te zarejestrowano w dawkowaniu trzy razy na dzień, natomiast w Europie dwa razy na dzień;
- brak precyzyjnie zdefiniowanego odsetka chorych, którzy uzyskali IOP < 18 mmHg dla poszczególnych punktów czasowych, w związku z czym brak możliwości przedstawienia wyniku porównania w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i wartości p.

6.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 1 opracowanie spełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa dotyczące porównania preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna i terapii brynzolamidem i brymonidyną dawkowanymi oddzielnie w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego.

Prezentowane w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania i wskazują na to, że zastosowanie preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna stanowi równie skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, co brynzolamid i brymonidyna stosowane w skojarzeniu w oddzielnych preparatach.

6.4 Siła dowodów

Siłę dowodów w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem złożonym na tle terapii skojarzonej oddzielnymi lekami oceniono jako wystarczającą - prezentowane dane pochodzą z 1 randomizowanego badania klinicznego, w którym łącznie uczestniczyło 890 pacjentów, w tym 451 leczonych preparatem złożonym. Badanie włączone do przeglądu charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego ocenionym wg kryteriów Jadad. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na brak podstaw do podważenia wiarygodności otrzymanych wyników, ponieważ nieracjonalne wydaje się, aby preparat złożony był mniej skuteczny od terapii skojarzonej substancjami czynnymi wchodzącymi w skład tego preparatu złożonego podawanymi oddzielnie. Ponadto, przyjmowanie preparatów złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*), przyczynia się do uniknięcia efektu wypłukiwania (tj. efektu, który ma miejsce, jeśli dwa leki stosowane są w krótkim odstępie czasu) oraz zwiększa wygodę pacjenta.¹³ Pod względem bezpieczeństwa stosowanie preparatów złożonych wiąże się z mniejszą podażą konserwantu.

7 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Simbrinza® (brynzolamid + winian brymonidyny) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego w porównaniu do terapii skojarzonej tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie.

Do dnia 26.11.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna 1 badanie porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami. Jakość tego badania oceniono wysoko (badanie uzyskało maksymalną liczbę punktów w pięciostopniowej skali Jadad).

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono porównywalną skuteczność preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna oraz terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe, średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej, średnia procentowa zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej oraz odsetek chorych ze zmierzonym IOP niższym niż 18 mmHg).

Pod względem bezpieczeństwa leczenia również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym i terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (zgony, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz działania niepożądane związane z podawanym leczeniem).

W kontekście powyższych wyników zastosowanie preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna stanowi równie skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego w porównaniu z obecnie refundowanymi lekami w tym wskazaniu, tj. brynzolamidem i brymonidyną stosowanymi w skojarzeniu w oddzielnych preparatach.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 15. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 26.11.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	brinzolamide [Supplementary Concept]	147
#2	brinzolamide[Text Word]	260
#3	azopt[Text Word]	36
#4	#1 OR #2 OR #3	270
#5	brimonidine[Supplementary Concept]	1289
#6	brimonidine[Text Word]	1508
#7	brimonidine tartrate [Text Word]	175
#8	Alphagan[Text Word]	55
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1514
#10	#4 AND #9	65

Tabela 16. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 26.11.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	brinzolamide	133
#2	azopt	25
#3	#1 OR #2	135
#4	brimonidine	450
#5	brimonidine tartrate	122
#6	Alphagan	57
#7	#4 OR #5 OR #6	462
#8	#3 AND #7	42

Tabela 17. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) - data przeszukiwania: 26.11.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'brimonidine plus brinzolamide'/exp OR 'brimonidine plus brinzolamide'	23
#2	'brinzolamide'/exp OR 'brinzolamide'	946
#3	'brimonidine'/exp OR 'brimonidine'	3936
#4	#2 AND #3	443
#5	#1 OR #4	443

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Brynzolamid + brymonidyna (1%/0,2%) vs brynzolamid (1%) + brymonidyna (0,2%)

Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, Parra Restrepo JC, Hamacher T. Randomized Trial of Brinzolamide/Brimonidine Versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Adv Ther.* 2014 Nov 28. [Epub]

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Katz 2013	Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. <i>JAMA Ophthalmol.</i> 2013 Jun;131(6):724-30.	monoterapia oraz nieodpowiednie dawkowanie sprzeczne z ChPL preparatu Simbrinza® (3 razy dziennie zamiast 2 razy dziennie)
Nguyen 2013	Nguyen QH(1), McMenemy MG, Realini T, Whitson JT, Goode SM. Phase 3 randomized 3-month trial with an ongoing 3-month safety extension of fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2%. <i>J Ocul Pharmacol Ther.</i> 2013 Apr;29(3):290-7	
Whitson 2013	Whitson JT, Realini T, Nguyen QH, McMenemy MG, Goode SM. Six-month results from a Phase III randomized trial of fixed-combination brinzolamide 1% + brimonidine 0.2% versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension. <i>Clin Ophthalmol.</i> 2013;7:1053-60.	
Realini 2013	Realini T, Nguyen QH, Katz G, DuBiner H. Fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% vs monotherapy with brinzolamide or brimonidine in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a pooled analysis of two phase 3 studies. <i>Eye (Lond).</i> 2013 Jul;27(7):841-7.	
Aung 2014*	Aung T, Laganowska, Hernandez Paredes TJ, Branch JD, Tsohatzoglou A, Goldberg I. Twice-Daily Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination versus Brinzolamide or Brimonidine in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. <i>Ophthalmology.</i> 2014 Jul 23.	

* ze względu na niewielką liczbę badań włączonych do analizy (1 randomizowane badanie kliniczne), w celu dokonania bardziej wnikliwej oceny skuteczności i bezpieczeństwa do analizy włączono również jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące terapię złożoną z monoterapią z wykorzystaniem brinzolamidu lub brimonidyny.

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Gandolfi 2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Powyżej 18 roku życia ▪ Pacjenci ze zdiagnozowaną jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, którzy w opinii badacza byli niedostatecznie kontrolowani stosując monoterapię lub inne wieloskładnikowe produkty lecznicze ▪ IDP ≥ 24 mmHg o godzinie 9 i ≥ 21 mmHg o godzinie 11 (max. 36 mmHg) w co najmniej 1 oku na 2 wizytach kwalifikacyjnych, po wymyślnym uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w ciąży, karmiące piersią, u których wynik testu ciążyowego w trakcie wizyty przesiewowej był dodatni, będące w wieku rozrodczym i niezgodzające się na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych w celu zapobiegania ciąży w trakcie badania ▪ Wynik gonioskopii wg skali Schaffera < 2. ▪ Współczynnik cup/disc $> 0,8$ w obu oczach ▪ Ciężka utrata widzenia centralnego. ▪ Pacjenci, którzy nie mogą bezpiecznie przejść pozostawowego okresu eliminacji leku z organizmu i przerwać przyjmowanie wszystkich leków obniżających IDP przez minimalny okres czasu, który musi upłynąć do dnia wizyty kwalifikującej do badania ▪ Przewlekła, nawracająca lub ciężka choroba zapalna oka ▪ Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) poniżej 55 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada wynikowi 20/80 na tablicach Snellen). ▪ Przewlekła, nawracająca lub ciężka choroba zapalna oka ▪ Uraz gałki ocznej w przebiegu 6 miesięcy poprzedzających badanie. ▪ Infekcja lub zapalenie gałki ocznej w przebiegu 3 miesięcy poprzedzających badanie; ▪ Inne patologie gałki ocznej ▪ Istotna klinicznie /postępująca choroba siatkówki. ▪ Przeciwwskazania lub nadwrażliwość na agonistów alfa-adrenergicznych lub inhibitorów anhidrazy węglanowej ▪ Chirurgia wewnątrzgałkowa w przebiegu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. ▪ Chirurgia laserowa oka w przebiegu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. ▪ Jakikolwiek nieprawidłowości uniemożliwiający przeprowadzenie wiarygodnego pomiaru IDP metodą tonometrii aplanacyjnej ▪ Wszelkie inne czynniki, które sprawiają iż w opinii badacza pacjent nie może zostać włączony do badania. ▪ Stosowanie ostatnio salicylanów w dużej dawce (> 1 g dziennie) ▪ Stosowanie ostatnio lub obecnie, a także przewidywane stosowanie jakichkolwiek leków, które mogą wzmożyć reakcje adrenergiczne, co uniemożliwia przyjmowanie agonisty receptora alfa-2-adrenergicznego.

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Badanie	Grupa badana*	≥ 65 roku życia [n (%)]	Płeć [n (%)]	Diagnoza			
				OHT [n (%)]	OAG [n (%)]	barwnikowa OAG [n (%)]	pseudoeksfoliacyjna OAG [n (%)]
Gandolfi 2014	preparat złożony (brynzolamid + brym onidyna) (n = 420)	210 (50,0)	m: 187 (44,5); k: 233 (55,5)	90 (21,4)	321 (76,4)	4 (1,0)	5 (1,2)
	terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brym onidyny (n = 411)	215 (52,3)	m: 178 (43,3); k: 233 (56,7)	89 (21,7)	310 (75,4)	5 (1,2)	7 (1,7)

* Populacja PP

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	Gando II 2014	
	preparat złożony (brynzolamid + brymonidyna)	terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	452	436
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	analiza bezpieczeństwa: n = 452	analiza bezpieczeństwa: n = 436
	ITT: n = 443	ITT: n = 431
	PP: n = 420	PP: n = 411
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	66 (14,6)	78 (17,8)
Działania niepożądane	48 (10,6)	58 (13,2)
Pacjenci straceni z obserwacji	2 (0,4)	2 (0,5)
Wyciągnięcie zgody pacjenta z powodu zdarzeń niepożądanych	9 (2,0)	12 (2,7)
Nieodpowiednia kontrola IDP	4 (0,9)	4 (0,9)
Inne	3 (0,7)	2 (0,5)

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Punkt końcowy	Gardolfi 2014
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe	+ (2. tydzień oraz 3. i 6. miesiąc)
Średnia i procentowa zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej (IDP)	+ (2. tydzień oraz 3. i 6. miesiąc)
Odsetek chorych, którzy uzyskali IDP <18 mmHg	+ (podczas wizyty oceniającej pierwotną skuteczność w 3 miesiącu)
Zgony	+
Poważne zdarzenia niepożądane niezałożone zgony	+
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	+
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	+

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Parametr metodyki	Gandolfi 2014
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (pacjenci przyjmujący preparat złożony otrzymywali dodatkowo placebo celom zaslepienia)
Typ badania	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	102 ośrodki (region Azja-Pacyfik, Kanada, Ameryka Centralna i Południowa, Europa, Stany Zjednoczone)
Liczba i populacja (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	930/931/939
Czas obserwacji	6 miesięcy (obserwacja podstawowa)
Populacja	Dorośli pacjenci z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym
Porównywane interwencje	Bryzolamid 1% / brymoxidyna 0,2% (preparat złożony) + placebo (n=452) Bryzolamid 1% + brymoxidyna 0,2% (n=436) Obie interwencje stosowane dwa razy dziennie
Szczegółowy protokół leczenia	Ogólne
Metody statystyczne	Ogólne
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Ogólne, badanie finansowane przez Alcon
Analiza ITT	Analiza skuteczności: nie; Analiza bezpieczeństwa: tak Analiza skuteczności: nie; protokół (PP) wszyscy randomizowani pacjenci, którzy dostali co najmniej 1 dawkę i odżyli co najmniej jedną z planowych wizyt; wizyty kontrolne oraz punkty końcowe określone zgodnie kryterium protokołu mogły być wykluczone Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku
Hipoteza	Non-inferiority

Aneks 9. Analiza skuteczności - Simbrinza® vs monoterapia z wykorzystaniem brynzolamidu lub brymonidyny

Tabela 18. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe - preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.

Pomiar IOP	Godzina	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)			Komparator (monoterapia)			Różnica (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (mmHg)	SD	N	Średnia (mmHg)	SD		
vs brynzolamid									
tydzień 2	09:00	191	19,8	3,87	191	20,6	4,15	-0,8 [-1,60; 0,00]	0,052
	11:00	189	17,0	3,57	191	19,4	4,01	-2,4 [-3,16; -1,64]	<0,0001
	16:00	188	17,8	3,56	191	19,1	3,59	-1,3 [-2,02; -0,58]	0,0005
miesiąc 3	09:00	176	19,3	3,58	182	20,0	3,91	-0,7 [-1,48; 0,08]	0,078
	11:00	173	16,4	2,89	182	18,7	3,51	-2,3 [-2,97; -1,63]	<0,0001
	16:00	172	17,1	2,89	180	18,4	3,62	-1,3 [-1,98; -0,62]	0,0002
miesiąc 6	09:00	160	19,3	3,54	178	20,0	4,14	-0,7 [-1,52; 0,12]	0,095
	11:00	160	16,6	3,04	178	18,5	3,87	-1,9 [-2,64; -1,16]	<0,0001
	16:00	160	17,3	3,29	178	18,1	3,74	-0,8 [-1,55; -0,05]	0,037
vs brymonidyna									
tydzień 2	09:00	191	19,8	3,87	174	21,4	4,09	-1,6 [-2,42; -0,78]	0,0002
	11:00	189	17,0	3,57	174	18,5	3,30	-1,5 [-2,21; -0,79]	<0,0001
	16:00	188	17,8	3,56	173	19,7	3,81	-1,9 [-2,66; -1,14]	<0,0001
miesiąc 3	09:00	176	19,3	3,58	161	20,7	4,31	-1,4 [-2,25; -0,55]	0,001
	11:00	173	16,4	2,89	159	17,8	3,91	-1,4 [-2,14; -0,66]	0,0003
	16:00	172	17,1	2,89	159	19,1	3,91	-2,0 [-2,75; -1,25]	<0,0001
miesiąc 6	09:00	160	19,3	3,54	145	20,5	4,09	-1,2 [-2,06; -0,34]	0,007
	11:00	160	16,6	3,04	145	18,2	3,85	-1,6 [-2,38; -0,82]	0,0001
	16:00	160	17,3	3,29	144	18,7	3,60	-1,4 [-2,18; -0,62]	0,0005

Tabela 19. Średnia procentowa zmiana ciśnienia - preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.

Pomiar IOP	Godzina	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)	Komparator (monoterapia)	Różnica (95% CI)	Wartość p
------------	---------	---	-----------------------------	---------------------	-----------

		N	Średnia (mmHg)	SD	N	Średnia (mmHg)	SD		
vs brynzolamid									
tydzień 2	09:00	191	-26,7	12,16	191	-23,6	12,99	-3,1 [-5,62; -0,58]	0,017
	11:00	189	-34,1	12,24	191	-25,0	12,16	-9,1 [-11,55; -6,65]	<0,0001
	16:00	188	-27,9	13,57	191	-22,4	13,82	-5,5 [-8,26; -2,74]	0,0001
miesiąc 3	09:00	176	-28,1	12,07	182	-25,5	12,95	-2,6 [-5,19; -0,01]	0,050
	11:00	173	-36,0	11,05	182	-26,9	12,68	-9,1 [-11,57; -6,63]	<0,0001
	16:00	172	-29,8	12,2	180	-24,5	15,29	-5,3 [-8,18; -2,42]	0,0004
miesiąc 6	09:00	160	-27,7	12,02	178	-25,6	13,74	-2,1 [-4,85; 0,65]	0,135
	11:00	160	-35,0	11,26	178	-27,9	14,14	-7,1 [-9,81; -4,39]	<0,0001
	16:00	160	-28,8	12,78	178	-25,8	15,21	-3,0 [-5,99; -0,01]	0,050
vs brymonidyna									
tydzień 2	09:00	191	-26,7	12,16	174	-20,6	12,93	-6,1 [-8,68; -3,52]	<0,0001
	11:00	189	-34,1	12,24	174	-29,0	11,08	-5,1 [-7,50; -2,70]	<0,0001
	16:00	188	-27,9	13,57	173	-20,7	13,81	-7,2 [-10,03; -4,37]	<0,0001
miesiąc 3	09:00	176	-28,1	12,07	161	-22,7	14,08	-5,4 [-8,21; -2,59]	0,0002
	11:00	173	-36,0	11,05	159	-31,3	13,49	-4,7 [-7,37; -2,03]	0,0006
	16:00	172	-29,8	12,2	159	-22,2	14,37	-7,6 [-10,48; -4,72]	<0,0001
miesiąc 6	09:00	160	-27,7	12,02	145	-23,6	13,73	-4,1 [-7,01; -1,19]	0,006
	11:00	160	-35,0	11,26	145	-30,0	13,97	-5,0 [-7,87; -2,13]	0,001
	16:00	160	-28,8	12,78	144	-23,6	14,76	-5,2 [-8,32; -2,08]	0,001

Tabela 20. Średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego - preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.

Pomiar IOP	Godzina	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)			Komparator (monoterapia)			Różnica (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia* (mmHg)	SD^	N	Średnia* (mmHg)	SD^		
vs brynzolamid									
połączone wyniki z różnych godzin	tydz. 2	193	-7,6	2,78	191	-6,1	2,76	-1,5 [-2,05; -0,95]	<0,0001
	mies. 3	193	-7,9	2,78	191	-6,5	2,76	-1,4 [-1,95; -0,85]	<0,0001
	mies. 6	193	-7,8	2,78	191	-6,7	2,76	-1,1 [-1,65; -0,55]	0,0001

tydzień 2	09:00	193	-7,2	6,95	191	-6,3	6,91	-0,9 [-2,29; 0,49]	0,204
	11:00	193	-8,9	6,95	191	-6,3	5,53	-2,6 [-3,86; -1,34]	0,0001
	16:00	193	-7,0	8,34	191	-5,7	6,91	-1,3 [-2,69; 0,09]	0,097
miesiąc 3	09:00	193	-7,5	6,95	191	-6,8	6,91	-0,7 [-2,09; 0,69]	0,323
	11:00	193	-9,3	6,95	191	-7,0	6,91	-2,3 [-3,69; -0,91]	0,001
	16:00	193	-7,5	6,95	191	-6,2	6,91	-1,3 [-2,69; 0,08]	0,067
miesiąc 6	09:00	193	-7,4	6,95	191	-6,9	6,91	-0,5 [-1,89; 0,89]	0,480
	11:00	193	-9,0	6,95	191	-7,2	8,29	-1,8 [-3,33; -0,27]	0,022
	16:00	193	-7,2	6,95	191	-6,5	8,29	-0,7 [-2,23; 0,83]	0,371
vs brymonidyna									
połączone wyniki z różnych godzin	tydz. 2	193	-7,6	2,78	175	-6,0	2,65	-1,6 [-2,15; -1,05]	<0,0001
	mies. 3	193	-7,9	2,78	175	-6,4	2,65	-1,5 [-2,05; -0,95]	<0,0001
	mies. 6	193	-7,8	2,78	175	-6,4	2,65	-1,4 [-1,95; -0,85]	<0,0001
tydzień 2	09:00	193	-7,2	6,95	175	-5,5	7,94	-1,7 [-3,23; -0,17]	0,030
	11:00	193	-8,9	6,95	175	-7,7	6,61	-1,2 [-2,59; 0,19]	0,091
	16:00	193	-7,0	8,34	175	-5,2	7,94	-1,8 [-3,46; -0,14]	0,035
miesiąc 3	09:00	193	-7,5	6,95	175	-6,1	6,61	-1,4 [-2,79; -0,01]	0,049
	11:00	193	-9,3	6,95	175	-8,1	7,94	-1,2 [-2,73; 0,33]	0,126
	16:00	193	-7,5	6,95	175	-5,5	7,94	-2,0 [-3,53; -0,47]	0,011
miesiąc 6	09:00	193	-7,4	6,95	175	-6,3	7,94	-1,1 [-2,63; 0,43]	0,160
	11:00	193	-9,0	6,95	175	-7,9	7,94	-1,1 [-2,63; 0,43]	0,160
	16:00	193	-7,2	6,95	175	-5,9	9,26	-1,3 [-2,99; 0,39]	0,132

* Wartości odczytane z wykresu; ^ Wartości SE odczytane z wykresu, a następnie przeliczone na SD.

Tabela 21. Odsetek pacjentów z ciśnieniem wewnątrzgałkowym < 18 mmHg – preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.

Pomiar IOP	Godzina	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)		Komparator (monoterapia)		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)*	N	n (%)*			
vs brynzolamid								
miesiąc 3	09:00	193	58	191	57	1,01 (0,65; 1,56)	0,964	-
	11:00	193	133	191	80	3,08 (2,02; 4,68)	<0,0001	3,70 (2,73; 5,73)
	16:00	193	116	191	92	1,62 (1,08; 2,43)	0,019	3,38 (4,58; 49,03)

Pomiar IOP	Godzina	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)		Komparator (monoterapia)		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
miesiąc 6	09:00	193	58	191	59	0,96 (0,62; 1,48)	0,858	-
	11:00	193	125	191	88	2,15 (1,43; 3,24)	0,0003	5,35 (3,51; 11,20)
	16:00	193	106	191	94	1,26 (0,84; 1,88)	0,263	-
vs brymonidyna								
miesiąc 3	09:00	193	58	175	37	1,60 (1,00; 2,58)	0,052	-
	11:00	193	133	175	77	2,82 (1,84; 4,32)	<0,0001	4,01 (2,88; 6,63)
	16:00	193	116	175	67	2,43 (1,60; 3,69)	<0,0001	4,58 (3,14; 8,45)
miesiąc 6	09:00	193	58	175	42	1,36 (0,86; 2,16)	0,193	-
	11:00	193	125	175	80	2,18 (1,44; 3,32)	0,0003	5,25 (3,44; 11,04)
	16:00	193	106	175	74	1,66 (1,10; 2,51)	0,016	7,91 (4,39; 40,08)

* Wartości procentowe odczytane z wykresu; liczby pacjentów wyliczone z wartości procentowych.

Aneks 10. Analiza bezpieczeństwa – Simbrinza® vs monoterapia z wykorzystaniem brynzolamidu lub brymonidyny

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa - preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.

Działalność oceny	Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)		Brynzolamid		OR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH (p 5% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
powstanie zdarzenia niepożądanego	193	5 (2,6)	191	2 (1,0)	2,51 [0,48; 13,12]	0,2748	-
zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	193	20 (10,3)	191	1 (0,5)	21,97 [2,92; 165,41]	0,0027	10,16 (7,01; 18,45)
liczebność pacjentów z 1 i niepożądanym działaniem leku	193	55 (28,5)	191	22 (11,5)	3,06 [1,78; 5,27]	0,0001	5,89 (4,03; 10,91)
działanie niepożądane leku							
podrażnienie gałki ocznej	193	11 (5,7)	191	1 (0,5)	11,48 [1,47; 89,85]	0,0200	19,32 [11,62; 57,18]
ból oka	193	11 (5,7)	191	3 (1,6)	3,79 [1,04; 13,80]	0,0435	24,22 [12,75; 242,16]
zaburzenia smaku	193	11 (5,7)	191	4 (2,1)	2,82 [0,88; 9,04]	0,0799	-
nie wyrażone widzenie	193	9 (4,7)	191	1 (0,5)	9,29 [1,17; 74,09]	0,0353	-
zudzenie w uszach	193	7 (3,6)	191	2 (1,0)	3,56 [0,73; 17,34]	0,1168	-
zawrośnienie	193	7 (3,6)	191	0	15,40 [0,87; 271,61]	0,0618	-
zapalenie spojówek	193	7 (3,6)	191	0	15,40 [0,87; 271,61]	0,0618	-
świąd oka	193	7 (3,6)	191	3 (1,6)	2,36 [0,60; 9,26]	0,2188	-
uczucie obrzęku cięślnego w oku	193	4 (2,1)	191	2 (1,0)	2,00 [0,36; 11,05]	0,4267	-
alergiczne zapalenie spojówek	193	3 (1,6)	191	0	7,04 [0,36; 137,16]	0,1979	-
alergia nosa	193	3 (1,6)	191	0	7,04 [0,36; 137,16]	0,1979	-
podrażnienie nosa	193	2 (1,0)	191	4 (2,1)	0,49 [0,09; 2,70]	0,4128	-
ból głowy	193	2 (1,0)	191	1 (0,5)	1,99 [0,18; 22,13]	0,5797	-
obrzęk powiek	193	2 (1,0)	191	0	5,00 [0,24; 104,84]	0,2999	-
świąd wewnątrz	193	2 (1,0)	191	0	5,00 [0,24; 104,84]	0,2999	-
zudzenie słuchu w obu uszach	193	2 (1,0)	191	0	5,00 [0,24; 104,84]	0,2999	-
podrażnienie spojówki	193	1 (0,5)	191	3 (1,6)	0,33 [0,03; 3,17]	0,3341	-
zudzenie oka	193	1 (0,5)	191	1 (0,5)	0,99 [0,06; 15,94]	0,9941	-
zawrośnienie	193	1 (0,5)	191	0	2,98 [0,12; 73,72]	0,5040	-
uczucie brzośnienia	193	1 (0,5)	191	0	2,98 [0,12; 73,72]	0,5040	-
nie doświadczenie	193	1 (0,5)	191	0	2,98 [0,12; 73,72]	0,5040	-
punktowe zapalenie rogówki	193	0	191	1 (0,5)	0,33 [0,01; 8,11]	0,4999	-
zawrośnienie głowy	193	0	191	1 (0,5)	0,33 [0,01; 8,11]	0,4999	-

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa - preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brymonidyna.

Punkt końcowy	Brynzolamid + brymonidyna		Brymonidyna		OR [95% CI]	Wartość p	NN/TX [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)			
powstanie zdarzenia niepożądanego	193	5 (2,6)	175	3 (1,7)	1,52 [0,36; 6,48]	0,5675	-
zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	193	20 (10,3)	175	13 (7,4)	1,44 [0,69; 2,99]	0,3272	-
liczba osób pacjentów z z 1 niepożądanym działaniem leku	193	55 (28,5)	175	40 (22,9)	1,35 [0,84; 2,16]	0,2177	-
działanie niepożądane leku							
podrażnienie gałki ocznej	193	11 (5,7)	175	8 (4,6)	1,26 [0,59; 3,21]	0,6259	-
ból oka	193	11 (5,7)	175	0	22,12 [1,29; 378,20]	0,0325	17,55 [10,97; 43,77]
zaburzenie wzroku	193	11 (5,7)	175	2 (1,1)	5,23 [1,14; 23,93]	0,0331	21,95 [12,21; 107,94]
niewyraźne widzenie	193	9 (4,7)	175	2 (1,1)	4,23 [0,99; 19,86]	0,0675	28,41 [14,52; 647,42]
szczyt w ustach	193	7 (3,6)	175	9 (5,1)	0,69 [0,25; 1,91]	0,4785	-
zmęczenie	193	7 (3,6)	175	4 (2,3)	1,61 [0,46; 5,59]	0,4544	-
zapalenie spojówek	193	7 (3,6)	175	1 (0,6)	6,55 [0,80; 53,77]	0,0802	32,73 [1,689; 523,20]
świąd oka	193	7 (3,6)	175	4 (2,3)	1,61 [0,46; 5,59]	0,4544	-
uczucie obrzęku śluzówki oka	193	4 (2,1)	175	2 (1,1)	1,83 [0,33; 10,12]	0,4882	-
alergiczne zapalenie spojówek	193	3 (1,6)	175	3 (1,7)	0,91 [0,18; 4,55]	0,9038	-
alergia oczu	193	3 (1,6)	175	2 (1,1)	1,37 [0,23; 8,27]	0,7344	-
podrażnienie nosa	193	2 (1,0)	175	3 (1,7)	0,60 [0,10; 3,64]	0,5787	-
ból głowy	193	2 (1,0)	175	2 (1,1)	0,91 [0,13; 6,90]	0,9216	-
obrzęk powiek	193	2 (1,0)	175	0	4,58 [0,22; 96,11]	0,3269	-
świąd powiek	193	2 (1,0)	175	0	4,58 [0,22; 96,11]	0,3269	-
zatkanie śluzówki nosa	193	2 (1,0)	175	0	4,58 [0,22; 96,11]	0,3269	-
podrażnienie spojówki	193	1 (0,5)	175	4 (2,3)	0,22 [0,02; 2,01]	0,1810	-
zatkanie oka	193	1 (0,5)	175	3 (1,7)	0,30 [0,03; 2,90]	0,2972	-
zawieszenie	193	1 (0,5)	175	2 (1,1)	0,45 [0,04; 5,01]	0,5166	-
nasilenie brzośnic	193	1 (0,5)	175	2 (1,1)	0,45 [0,04; 5,01]	0,5166	-
nieodczucie	193	1 (0,5)	175	2 (1,1)	0,45 [0,04; 5,01]	0,5166	-
punktowe zapalenie rogówki	193	0	175	2 (1,1)	0,18 [0,01; 3,76]	0,2684	-
zawęzy głowy	193	0	175	3 (1,7)	0,13 [0,01; 2,48]	0,1739	-

Aneks 11. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 24. Randomizowane badania kliniczne dotyczące preparatu Simbrinza® we wskazaniu leczenie jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT01309204	Brinzolamide/ Brimonidine Twice a Day (BID) Fixed Combination (FC) vs Brinzolamide BID Plus Brimonidine BID in Patients With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Preparat złożony brinzolamid + brymonidyna	brinzolamid + brymonidyna w skojarzeniu	Tak	Gandolfi 2014 - Gandolfi SA, Lima J, Sansesou AL, Parra Restrepo JC, Hamacher T. Randomized Trial of Brinzolamide/ Brimonidine Versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. <i>Adv Ther.</i> 2014 Nov 28. [Epub]
NCT01310777	Brinzolamide/ Brimonidine Twice a Day (BID) Fixed Combination (FC) vs Brinzolamide BID and Brimonidine BID in Patients With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Preparat złożony brinzolamid + brymonidyna	monoterapia z wykorzystaniem brinzolamidu lub brymonidyny	Tak	Aung 2014* → Aung T, Laganowska, Hernandez Paredes T, Branch JD, Tsohartzoglou A, Goldberg I. Twice-Daily Brinzolamide/ Brimonidine Fixed Combination versus Brinzolamide or Brimonidine in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. <i>Ophthalmology.</i> 2014 Jul 23.

* Na stronie ClinicalTrials.gov nie raportowano badania Aung 2014, jest to badanie znalezione w wyniku własnych poszukiwań; przyczyny należy upatrywać w fakcie, iż ostatnia aktualizacja na stronie ClinicalTrials.gov pochodzi ze stycznia 2014, podczas gdy badanie opublikowano w lipcu 2014 roku.

Aneks 12. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

Komunikatów bezpieczeństwa dla preparatu Simbrinza® w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego poszukiwano na stronach: EMA, URPL, FDA, Lareb, MHRA oraz DrugLib.

EMA³⁴

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) znaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Simbrinza®:

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Simbrinza® to przekrwienie oka (czerwone oko) oraz reakcje alergiczne w oku, które zidentyfikowano u 6-7% pacjentów, a także zaburzenia smaku zaobserwowane u 3% pacjentów.

Leku Simbrinza® nie należy stosować u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na substancje czynne, którykolwiek składnik preparatu lub na sulfonamidy (klasa antybiotyków). Preparatu nie należy także stosować u pacjentów przyjmujących niektóre rodzaje leków przeciwdepresyjnych, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów z kwasicą hiperchloremiczną (nadmiar kwasu we krwi spowodowany zbyt dużą ilością chlorku).

Leku Simbrinza® nie należy stosować u noworodków i dzieci w wieku poniżej dwóch lat. Nie jest także zalecany u dzieci starszych.

URPL

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Simbrinza®.

FDA/Med Watch

Na stronie internetowej amerykańskiej agencji Food and Drug Administration nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Simbrinza®.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg Ch PL

Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać. Pacjentów należy pouczyć, aby nie potykali produktu leczniczego SIMBRINZA.

Działania na narząd wzroku

Nie przeprowadzono badań produktu SIMBRINZA u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania i nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Nie przeprowadzono badań możliwego wpływu brynzolamidu na czynność śródłbionka rogówki u pacjentów z uszkodzoną rogówką (szczególnie u pacjentów z małą liczbą komórek śródłbionka). Dotyczy to szczególnie pacjentów noszących soczewki kontaktowe, których należy starannie monitorować podczas stosowania brynzolamidu, ponieważ inhibitory anhidrazy węglanowej mogą wpływać na stopień uwodnienia rogówki i stosowanie soczewek kontaktowych może zwiększać ryzyko dla rogówki. Zaleca się staranne kontrolowanie pacjentów z pogorszonym stanem rogówki, takich jak pacjenci chorzy na cukrzycę lub z dystrofią rogówki. Produkt SIMBRINZA może być stosowany podczas jednoczesnego stosowania soczewek kontaktowych, z zachowaniem starannej kontroli.

Brymonidyny winian może powodować reakcje alergiczne oczu. W przypadku stwierdzenia reakcji alergicznej należy przerwać stosowanie leku. W trakcie stosowania brymonidyny winianu zgłaszano reakcje nadwrażliwości opóźnionej, z których niektóre wiązały się ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnych skutków przerwania stosowania produktu SIMBRINZA. Mimo, że nie przebadano jak długo utrzymuje się efekt działania produktu SIMBRINZA obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe, zakłada się, że trwa on od 5 do 7 dni. Efekt zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego przez brymonidynę może utrzymywać się dłużej.

Działania ogólnoustrojowe

Produkt SIMBRINZA zawiera brynzolamid, sulfonamidowy inhibitor anhidrazy węglanowej i mimo, że jest on podawany miejscowo, jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane jak po zastosowaniu sulfonamidów. W przypadku wystąpienia objawów ciężkich reakcji lub nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Zaburzenia serca

Po podaniu produktu leczniczego SIMBRINZA u niektórych pacjentów obserwowano nieznaczny spadek ciśnienia tętniczego. Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze takie jak leki przeciwnadciśnieniowe i (lub) glikozydy nasercowe jednocześnie z produktem SIMBRINZA lub u pacjentów z ciężką, niestabilną i niekontrolowaną chorobą sercowo-naczyniową.

Należy zachować ostrożność stosując produkt SIMBRINZA u pacjentów z depresją, niewydolnością krążenia mózgowego lub wieńcowego, objawem Reynauda, niedociśnieniem ortostatycznym lub zakrzepowo-zarostowym zapaleniem żył.

Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej

W trakcie stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej zgłaszano występowanie zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Produkt SIMBRINZA zawiera brynzolamid, inhibitor anhidrazy węglanowej i mimo, że jest on podawany miejscowo, jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane jak po doustnym stosowaniu inhibitorów anhidrazy węglanowej (tj. zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek, ze względu na możliwe ryzyko kwasicy metabolicznej. Produkt SIMBRINZA jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu SIMBRINZA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, z tego względu należy zachować ostrożność stosując lek u tej grupy pacjentów.

Wpływ na przytomność umysłu

U pacjentów w podeszłym wieku podawane doustnie inhibitory anhidrazy węglanowej mogą zaburzać zdolność wykonywania zadań wymagających koncentracji i (lub) koordynacji ruchowej. Produkt SIMBRINZA wchłaniany jest do krążenia ogólnego i dlatego działanie takie może wystąpić również po podaniu miejscowym.

Benzalkoniowy chlorek

Produkt SIMBRINZA zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oka i o którym wiadomo, że może zmieniać zabarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu tego produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Pacjentów należy poinformować, że powinni usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem produktu SIMBRINZA i odczekać 15 minut przed ich ponownym założeniem.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek, może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Wymagane jest staranne kontrolowanie pacjentów, którzy często lub długotrwale stosują ten produkt.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu SIMBRINZA u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. U noworodków i niemowląt otrzymujących brymonidynę w postaci kropli do oczu, jako jeden z elementów leczenia jaskry wrodzonej, zgłaszano występowanie objawów przedawkowania brymonidyny (w tym

utrata przytomności, niedociśnienie, hipotonia, rzadkoskurcz, hipotermia, sinica i bezdech}. W związku z tym produkt SIMBRINZA jest przeciwwskazany u dzieci poniżej 2 lat.

Ze względu na możliwe działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych (a szczególnie w przedziale wiekowym od 2 do 7 lat i (lub) o masie ciała <20 kg).

Lareb

Na stronie internetowej holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Simbrinza®.

MHRA

Na stronie internetowej MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Simbrinza®.

DrugLib

Na stronie internetowej bazy leków DrugLib nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Simbrinza®.

Aneks 13. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.2 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2 – opisy poszczególnych komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia

6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	opis kwerynd przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagram QUORUM przedstawiający liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umiarkowanej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Aneks 8	Podsumowanie metodyki.
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja
charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup	

			pacjentów
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 12	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Larab, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu z obowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną i identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Podstawowe zasady diagnostyki jaskry wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) z 2014 roku.....	16
Tabela 2. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym.....	19
Tabela 3. Rekomendacje zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.....	25
Tabela 4. Sposób i poziom finansowania brynzolamidu.....	30
Tabela 5. Sposób i poziom finansowania brymonidyny.....	32
Tabela 6. Średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej.....	42
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jada d.....	44
Tabela 8. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe – ocena skuteczności brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.....	46
Tabela 9. Średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej – ocena skuteczności brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.....	47
Tabela 10. Średnia procentowa zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej – ocena skuteczności brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.....	48
Tabela 11. Zgony - ocena bezpieczeństwa brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.....	49
Tabela 12. Poważne zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.....	49
Tabela 13. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - ocena bezpieczeństwa brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.....	50
Tabela 14. Działania niepożądane związane z podawanym leczeniem - ocena bezpieczeństwa brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid i brymonidyna podawane jako oddzielne preparaty.....	50
Tabela 15. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 26.11.2015.....	57
Tabela 16. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 26.11.2015.....	57
Tabela 17. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 26.11.2015.....	57
Tabela 18. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe – preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.....	65
Tabela 19. Średnia procentowa zmiana ciśnienia – preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.....	65
Tabela 20. Średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego – preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.....	66
Tabela 21. Odsetek pacjentów z ciśnieniem wewnątrzgałkowym < 18 mmHg – preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.....	67
Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa – preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brynzolamid.....	69
Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa – preparat złożony brynzolamid + brymonidyna vs brymonidyna.....	70

Tabela 24. Randomizowane badania kliniczne dotyczące preparatu Simbrinza® we wskazanym leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.....	71
---	----

Spis rycin

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.....	41
---	----

Piśmiennictwo

- ¹ Niżankowska MH, Muzyka-Woźniak M, Oficjalska-Młyńczak J. Nowe trendy diagnostyczne i terapeutyczne w okulistyce. *Przew Lek* 2008; 1: 172-183.
- ² Czechowicz-Janicka K. Strategia leczenia jaskry. *Przew Lek* 2005; 8: 31-36.
- ³ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Analiza weryfikacyjna w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu produktu leczniczego Azarga® (brynzolamid + tymolol) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP. Nr:AOTM-OT-4350-3/2013
- ⁴ Polskie Towarzystwo Okulistyczne. Sekcja jaskry. Poradnik – jaskra.
- ⁵ <http://jaskra.org.pl>
- ⁶ Niżankowska MH, Okulistyka Podstawy Kliniczne; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie I; 2007
- ⁷ Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D et al. (2004) Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 82:844–851
- ⁸ Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-7.
- ⁹ Niżankowska MH, Kaczmarek R, Jakubaszko J. Poziom wykrywalności jaskry i nadciśnienia ocznego w populacji wrocławskiej – Wrocławskie Badanie Epidemiologiczne. *Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 607-613.
- ¹⁰ http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf
- ¹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Uchwała nr 44/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Azarga® (brynzolamid + tymolol) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP.
- ¹² Glaucoma Research Foundation. <http://www.glaucoma.org>
- ¹³ Polskie Towarzystwo Okulistyczne. Wytyczne postępowania w jaskrze. Stan na dzień 10.06.2014
- ¹⁴ American Optometric Association. Care of the patient with open angle glaucoma. Optometric clinical practice guideline 2011.
- ¹⁵ American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Primary Open-Angle Glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015. www.aao.org/ppp
- ¹⁶ National Health and Medical Research Council (NHMRC). NHMRC Guidelines for the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010.
- ¹⁷ 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. Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg85>
- ¹⁸ Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(Suppl. 1):S1-S98.
- ¹⁹ European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition. 2014.
- ²⁰ <http://gnmung.nhs.uk/docs/nts/NTS-Recommendation-Simbrinza-eye-drops.pdf#search=%22simbrinza%22>

- ²¹ https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/991_14_brinzolamide-brimonidine_Simbrinza_Abbreviated/brinzolamide-brimonidine_Simbrinza_Abbreviated
- ²² http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/simbrinza_en_sapub_ct13384_def.pdf
- ²³ <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/search?q=simbrinza>
- ²⁴ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0403_Simbrinza_June-19_2015.pdf
- ²⁵ <http://www.nice.org.uk/advice/esnm56/chapter/Key-points-from-the-evidence>
- ²⁶ Simbrinza: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/Jibrary/EPAR_-_Product_Information/human/003698/WC500170361.pdf
- ²⁷ Lista nowych kodów ATC http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/ [stan na 12.11.2014]
- ²⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Analiza Weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją leku Egiramlon (ramiryf+amloodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze. Nr: AOTM-DS-4350-06/2012 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/131/AWA/2013_02_15_AWA_Egiramlon.pdf
- ²⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015
- ³⁰ Azopt®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/Jibrary/EPAR_-_Product_Information/human/000267/WC500030367.pdf
- ³¹ www.bil.aptek.pl
- ³² Alphagan®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Alphagan.pdf>
- ³³ http://www.przegladokulistyczny.pl/preparaty_zoone
- ³⁴ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003698/human_med_001783.jsp&mid=WC0b01ac058001d124