



IGNORANTIA NOCET

Taflotan[®] (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Santen Pharmaceutical OY

Warszawa, 04.04.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 4 kwietnia 2019 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.7.2019.TT.6. Pierwotnie analiza została zakończona 30 października 2018 roku.

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|------------|---|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy ⊕ Kontrola jakości ⊕ Kontrola merytoryczna |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis problemu zdrowotnego ⊕ Opis leczenia ⊕ Wyszukiwanie wytycznych ⊕ Opis wyboru komparatorów ⊕ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych ⊕ Opis rodzajów i jakości dowodów ⊕ Opis kierunków analiz |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis problemu zdrowotnego ⊕ Opis leczenia ⊕ Wyszukiwanie oraz opis wytycznych i rekomendacji ⊕ Opis interwencji ⊕ Wybór populacji docelowej ⊕ Oszacowanie liczebności populacji ⊕ Opis komparatorów |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis problemu zdrowotnego ⊕ Wyszukiwanie oraz opis wytycznych i rekomendacji |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.






Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Santen Pharmaceutical OY, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Indeks skrótów | 6 |
| Streszczenie | 8 |
| 1. Cel analizy..... | 13 |
| 2. Metodyka..... | 13 |
| 3. Problem zdrowotny | 14 |
| 3.1. Wybór populacji docelowej..... | 14 |
| 3.2. Definicja | 14 |
| 3.3. Etiologia i patogeneza | 16 |
| 3.4. Rozpoznawanie..... | 19 |
| 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie..... | 22 |
| 3.5.1. Monitorowanie przebiegu choroby..... | 23 |
| 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą | 24 |
| 3.6.1. Obciążenie chorobą | 25 |
| 3.7. Aktualne postępowanie medyczne | 26 |
| 3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce..... | 26 |
| 3.7.2. Rekomendacje AOTMiT | 45 |
| 3.7.3. Rekomendacje zagranicznych organizacji..... | 52 |
| 3.7.4. Konsensus ekspertów w sprawie zastosowania preparatu Taflotan® w leczeniu jaskry | 55 |
| 3.7.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce | 56 |

| | |
|--|-----------|
| 4. Interwencja – tafluprost | 56 |
| 5. Komparatory | 60 |
| 5.1. Opis komparatorów..... | 61 |
| 5.2. Środki konserwujące zawarte w produktach stosowanych w leczeniu jaskry..... | 65 |
| 6. Efekty zdrowotne..... | 66 |
| 7. Rodzaj i jakość dowodów | 70 |
| 8. Kierunki analiz | 71 |
| 8.1. Analiza kliniczna..... | 71 |
| 8.2. Analiza ekonomiczna | 74 |
| 8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 75 |
| 9. Załączniki | 76 |
| 9.1. Wyniki badania ankietowego | 76 |
| 9.1.1.   | 77 |
| 9.1.2.  ... | 78 |
| 9.1.3.   | 78 |
| 9.2. Charakterystyka badań randomizowanych porównujących TAF PF względem TAF 78 | |
| 9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> | 84 |
| 10. Spis tabel | 85 |
| 11. Spis rysunków | 85 |

| | |
|------------------------------|-----------|
| 12. Bibliografia..... | 86 |
|------------------------------|-----------|

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|---|
| ADRReports | ang. European database of suspected adverse drug reaction reports - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków |
| AAO | ang. American Academy of Ophthalmology – amerykańska akademie oftalmologii |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna |
| BAK | ang. benzalkonium chloride – chlorek benzalkoniowy |
| BIM | bimatoprost |
| CG | ang. capsular glaucoma – jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| EGS | ang. European Glaucoma Society – Europejskie Towarzystwo Jaskrowe |
| EMA | ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków |
| FDA | ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| FP | receptor prostaglandynowy F |
| GCC | ang. ganglion cell complex – kompleks komórek zwojowych siatkówki |
| GRADE | ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń |
| HAS | fr. Haute Autorité de Santé - francuska agencja oceny technologii medycznych |
| HTA | ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych |
| ICO | ang. International Council of Ophthalmology – Międzynarodowa Rada Okulistyki |
| ICUR | ang. incremental cost-utility ratio – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności |
| ICD10 | ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| IOP | ang. intraocular pressure – ciśnienie śródgałkowe |
| ITT | ang. intention to treat - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem |
| LAT | latanoprost |
| MZ | Minister Zdrowia |
| MPZ Polska | Mapa potrzeb zdrowotnych |
| n | liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie |
| N | liczba chorych w grupie |
| n/d | nie dotyczy |
| Nd:YAG | ang. neodymium: yttrium aluminum garnet – laser neodymowo-yagowy |
| NHS | ang. National Health Service – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia |
| NTG | ang. normal tension glaucoma – jaskra normalnego ciśnienia |
| OAG | ang. open angle glaucoma – jaskra z otwartym kątem przesączania |
| OH | ang. ocular hypertension – nadciśnienie oczne |

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|---|
| ONH | ang. optic nerve head – tarcza nerwu wzrokowego (II) |
| PBAC | ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych |
| PICOS | ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| POChP | przewlekła obturacyjna choroba płuc |
| PTO | Polskie Towarzystwo Okulistyczne |
| QALY | ang. quality-adjusted life year – liczba lat życia skorygowana jego jakością |
| RCT | ang. randomized controlled trial – randomizowane badanie kliniczne |
| RNFL | ang. retinal nerve fiber layer – warstwa włókien nerwowych siatkówki |
| SAP | Standardowa Perymetria Automatyczna |
| SD | ang. standard deviation – odchylenie standardowe |
| SF-36 | ang. 36-Item Short-Form Health Survey – kwestionariusz oceny stanu zdrowia |
| SIGN | ang. Scottish Intercollegiate Guideline Network – Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytucznych |
| TAF PF | ang. tafluprost-preservative free – tafluprost bez konserwantów |
| TBUT | ang. tear break-up-time – czasu przzerwania filmu łzowego |
| TRAW | trawoprost |
| TYM | tymolol |
| URPLWMiPB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| VF | ang. visual field – pole widzenia |
| WHO | ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia |
| WHO-BREF | Skrócona wersja skali oceny jakości życia opracowana przez WHO |
| WHOQOL-100 | Skala oceny jakości życia opracowana przez WHO |
| WHO UMC | ang. World Health Organization Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków |

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (nazywanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Taflotan® (TAF, tafluprost) stosowanego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

POPULACJA

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Taflotan® populację docelową stanowią dorośli chorzy, u których niezbędne jest obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

Wskazany jest do stosowania w monoterapii u chorych, którzy:

- mogą odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego;
- niewystarczająco reagują na leczenie pierwszego rzutu;
- nie tolerują lub nie mogą stosować leczenia pierwszego rzutu z uwagi na przeciwwskazania.

Oraz jako leczenie wspomagające do terapii beta-adrenolitykami.



Aktualne postępowanie medyczne

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w najnowszych wytycznych klinicznych, zarówno polskich, jak i zagranicznych, nadrzędnym celem leczenia jest utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia. Możliwe do zastosowania są farmakoterapia, laseroterapia i leczenie chirurgiczne.

W ramach farmakoterapii pierwszego rzutu stosuje się prostaglandyny/prostamidy, beta-blokery oraz leki z grupy alfa2-agonistów czy inhibitory anhidrazy węglanowej. Spośród nich, ze względu na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa, najczęściej stosowaną grupą leków są prostaglandyny/prostamidy. Aktualnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są latanoprost (LAT), bimatoprost (BIM) oraz trawoprost (TRAW). Wytyczne wskazują, że długotrwałe stosowanie leków zawierających konserwanty powoduje szkodliwy wpływ na powierzchnię oka, dlatego w przypadku choroby powierzchni oka i/lub alergii na konserwanty należy rozważyć wybór leku bez środków konserwujących. Zwraca się również uwagę na konieczność przestrzegania zaleceń terapeutycznych, co często nie jest osiągnięte. Terapię zaczyna się od stosowania jednego leku. W przypadku braku skuteczności, braku tolerancji lub niemożności uzyskania docelowego ciśnienia śródgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) lek należy zmienić na inny (a nie dodawać kolejny preparat). Drugi lek należy dodać w przypadku, gdy lek jest dobrze tolerowany i obniża IOP, ale nie pozwala osiągnąć docelowego IOP. Istotnym jest, iż terapia skojarzona nie jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu.

Laseroterapia stanowi potencjalną metodę pierwszego rzutu leczenia, jednak głównie w przypadku chorych z wysokim stopniem zaawansowania choroby, bardzo wysokim ciśnieniem śródgałkowym, czy w przypadku, gdy istnieje znaczne ryzyko braku współpracy chorego w zakresie stosowania się do zaleceń terapeutycznych.

Leczenie chirurgiczne jest z kolei wskazane w przypadku, gdy inne formy leczenia, tj. farmakoterapia i laseroterapia są niewystarczające do kontroli choroby.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie tafluprost stosowany w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, dawkowany zgodnie z ChPL Taflotan®.

Tafluprost to fluorowany analog prostaglandyny F2 α . Czynny biologicznie metabolit tafluprostu – wolny kwas – to bardzo silny, wybiórczy antagonistą ludzkiego receptora prostaglandynowego FP.

Jest lekiem zdolnym do obniżenia ciśnienia śródgałkowego poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo – twardówkową. Obniżanie ciśnienia rozpoczyna się pomiędzy 2 a 4 godziną po podaniu leku, najsilniejsze działanie występuje po około 12 godzinach po podaniu. Działanie leku utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

KOMPARATORY

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych są prostaglandyny takie jak latanoprost, bimatoprost oraz trawoprost.

Zgodnie jednak z zapisami wytycznych, ze względu na wysoką skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygodę stosowania (1 raz na dobę) w porównaniu do leków z pozostałych wyżej wymienionych grup, najczęściej stosowaną grupą leków są prostaglandyny/prostamidy.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się m.in. do redukcji ciśnienia śródgałkowego, odpowiedzi na leczenie oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między

porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa TAF względem wybranych komparatorów (LAT, BIM, TRAW).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że możliwe jest przeprowadzenie analizy porównawczej względem każdego z komparatorów na podstawie badań randomizowanych.

Na etapie wstępnego przeglądu literatury zidentyfikowano również badania randomizowane dotyczące porównania TAF bez środków konserwujących względem TAF zawierającego środek konserwujący. TAF bez środków konserwujących nie stanowi w Polsce komparatora dla TAF bez środków konserwujących, niemniej wyniki tych badań pozwoliły określić założenia do analizy klinicznej. Na podstawie wyników tych badań stwierdzono, iż nie ma różnic w skuteczności pomiędzy produktem z i bez konserwantów. W odniesieniu do bezpieczeństwa wykazano, że obecność środka konserwującego może mieć wpływ na profil bezpieczeństwa. Przyjęto założenie, na podstawie którego analiza skuteczności TAF będzie przeprowadzona niezależnie od obecności środka konserwującego. Z kolei ocena profilu bezpieczeństwa będzie oparta na badaniach dotyczących produktów z i bez konserwantów, jednak wnioski będą przeprowadzone z uwzględnieniem obecności środka konserwującego.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Taflotan® (tafluprost) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego

i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Taflotan® (tafluprost) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Taflotan® (tafluprost) w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [Wytyczne AOTMiT]*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Taflotan® (TAF, tafluprost) stosowanego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania (OAG, ang. *open angle glaucoma*) i nadciśnienia ocznego (OH, ang. *ocular hypertension*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (nazywanym dalej Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań) [Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań]* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
 - ⊕ proponowane komparatory (C);
-

- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Taflotan® [*ChPL Taflotan®*], lek ten wskazany jest w terapii dorosłych chorych (≥18. r.ż.) w celu obniżenia podniesionego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

W monoterapii u chorych, którzy:

- ⊕ mogą odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego;
- ⊕ niewystarczająco reagują na leczenie pierwszego rzutu;
- ⊕ nie tolerują lub nie mogą stosować leczenia pierwszego rzutu z uwagi na przeciwwskazania.

Produkt leczniczy Taflotan® może być także stosowany jako leczenie wspomagające do terapii beta-adrenolitykami.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Taflotan® (tafluprost) jest zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Szczegółowe dane oraz obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej zostaną przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

3.2. Definicja

Jaskra (ang. *glaucoma*) jest określeniem dla szeregu jednostek chorobowych, charakteryzujących się postępującym uszkodzeniem nerwu wzrokowego (n. II), z typowymi zmianami w obrębie jego tarczy (ONH, ang. *optic nerve head*) i odpowiadającymi im ubytkami w polu widzenia. Do neuropatii dochodzi na skutek zbyt wysokiego ciśnienia śródgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*)

w stosunku do możliwości adaptacyjnych nerwu wzrokowego. Prawidłowe ciśnienie śródgałkowe w populacji ludzkiej wynosi od 11 do 21 mmHg. Zmiany jaskrowe mogą również rozwinąć się u osób z ciśnieniem śródgałkowym mieszczącym się w granicach normy [Olszewska 2009].

Jaskra jest najcięższą z neuropatii wzrokowych, gdyż nierozpoznana i/lub nieleczona prowadzi do całkowitego zaniku nerwu wzrokowego i nieodwracalnej utraty widzenia. Choroba ta stanowi drugą, po zaćmie, przyczynę ślepoty na świecie [Wierzbowska 2014].

Istnieje wiele rodzajów jaskry. Zależnie od przyjętych kryteriów podziału można wyróżnić:

- ⊕ w zależności od czasu powstania choroby: jaskra wrodzona i nabyta;
- ⊕ w zależności od budowy kąta przesączania: jaskra otwartego kąta przesączania i zamkniętego kąta przesączania;
- ⊕ w zależności od patogenezy: jaskra pierwotna (w której nie została ustalona przyczyna podwyższonego ciśnienia śródgałkowego i rozwoju neuropatii jaskrowej) i wtórna (jest następstwem wzrostu ciśnienia śródgałkowego, do którego doszło na skutek innych procesów chorobowych w oku; jaskra wtórna bywa najczęściej nabyta, ale może być wrodzona i określenie to oznacza, że znaleziono konkretne zaburzenia powodujące wzrost ciśnienia śródgałkowego) [Szponar 2000, Olszewska 2009].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) z 2017 roku [PTO 2017] dokładna klasyfikacja jaskry jest następująca:

- ⊕ jaskra pierwotna otwartego kąta:
 - ⊕ jaskra młodzieńcza otwartego kąta;
 - ⊕ jaskra pierwotna otwartego kąta: jaskra pierwotna otwartego kąta z wysokim ciśnieniem śródgałkowym lub jaskra normalnego ciśnienia (NTG, ang. *normal tension glaucoma*);
 - ⊕ podejrzenie jaskry pierwotnej otwartego kąta;
 - ⊕ nadciśnienie oczne;
- ⊕ jaskra wtórna otwartego kąta:
 - ⊕ jaskra wtórna otwartego kąta spowodowana przez choroby oczu: jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji, jaskra barwnikowa, jaskra wtórna otwartego kąta wywołana soczewką, jaskra związana z krwotokiem śródgałkowym, jaskra zapalna, jaskra spowodowana guzami śródgałkowymi, jaskra wtórna do odwarstwienia siatkówki, jaskra pourazowa;

- ⊕ jaskra wtórna otwartego kąta pochodzenia jatrogennego: jaskra wtórna do leczenia kortykosteroidami, jaskra wtórna otwartego kąta wtórna do operacji śródgałkowej lub leczenia laserowego, jaskra wtórna otwartego kąta spowodowana przyczynami pozagałkowymi (jaskra spowodowana zwiększonym ciśnieniem żył nadtwardówkowych);
- ⊕ jaskra pierwotna zamkniętego kąta:
 - ⊕ ostre zamknięcie kąta przesączania;
 - ⊕ podostre lub okresowe zamknięcie kąta;
 - ⊕ przewlekłe zamknięcie kąta;
 - ⊕ stan po ostrym zamknięciu kąta przesączania;
- ⊕ jaskra wtórnego zamknięcia kąta:
 - ⊕ wtórne zamknięcie kąta z blokiem źrenicznym;
 - ⊕ jaskra wtórna zamykającego się kąta z mechanizmem pociągania ku przodowi bez bloku źrenicznego;
 - ⊕ jaskra wtórna zamykającego się kąta z mechanizmem popychania od tyłu bez bloku źrenicznego [PTO 2017].

Celem niniejszego opracowania jest ocena zastosowania wnioskowanej interwencji w terapii otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

Jaskra z otwartym kątem przesączania stanowi około 80% wszystkich przypadków tej choroby. W tym typie jaskry ciśnienie śródgałkowe jest zbyt wysokie pomimo łatwego odpływu płynu i szerokiego kąta przesączania, a przyczyną tego stanu może być zbyt duża produkcja cieczy wodnistej w oku [Mulak 2007, PTO 2017, Stodolska-Nowak 2017, Vass 2007].

Z kolei **nadciśnienie oczne** to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (>21 do <30 mmHg), bez neuropatii nerwu wzrokowego. Nieleczone nadciśnienie oczne stanowi poważny czynnik ryzyka rozwoju jaskry pierwotnej z otwartym kątem przesączania [Mulak 2007, PTO 2017, Stodolska-Nowak 2017, Vass 2007].

3.3. Etiologia i patogeneza

Główną rolę w rozwoju jaskry odgrywa podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Istotne znaczenie mają jednak także inne czynniki, które u określonych osób zwiększają podatność na uszkodzenie jaskrowe nerwu wzrokowego, takie jak czynniki genetyczne, czy środowiskowe [Grzybowski 2018].

W jaskrze pierwotnej otwartego kąta przesączania dochodzi do podwyższenia ciśnienia śródgałkowego na skutek wzrostu oporu odpływu cieczy wodnistej z oka w obrębie beleczkowania w kącie przesączania. Wraz z wiekiem maleje liczba wakuoli w komórkach śródbłonka kąta przesączania, które fizjologicznie posiadają duże otwory, a poprzez to powstaje zapora mechaniczna utrudniająca odpływ cieczy wodnistej [Olszewska 2009].

Rysunek 1.
Jaskra z otwartym kątem przesączania



Przedni odcinek oka. Na rysunku po lewej stronie przedstawiono prawidłowy kąt przesączania położony między tęczówką i rogówką. Strzałki wskazują drogę cieczy wodnistej od miejsca jej wytwarzania w ciele rzęskowym, przez źrenicę, do otworków beleczkowania w szczycie kąta. Tęczówka opiera się na soczewce. W jaskrze otwartego kąta, przedstawionej po stronie prawej, utrudnienie odpływu wynika z zamykania się otworków beleczkowania.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Instytut Oka 2018] oraz [MP 2012]

Opracowano dwie hipotezy tłumaczące patogenezę uszkodzenia jaskrowego: teorię mechaniczną i naczyniową (niedokrwienne). Obecnie uważa się, że oba mechanizmy przyczyniają się do rozwoju uszkodzenia [Grzybowski 2018].

Według teorii mechanicznej, choroba jest inicjowana przez bezpośredni ucisk na aksony nerwu wzrokowego, co skutkuje zaburzeniem krążenia substancji neurotroficznych w jego obrębie i prowadzi do obumierania komórek zwojowych siatkówki. Za czynniki podwyższające ryzyko wystąpienia jaskry uznaje się podwyższone ciśnienie śródgałkowe oraz nieprawidłowości w budowie blaszki sitowej [Grzybowski 2018].

Z kolei według teorii naczyniowej, u przyczyn powstania jaskry leży przewlekły stan niedokrwienia małych naczyń zaopatrujących przednią część nerwu wzrokowego. Do rozwoju tego stanu przyczynia się podwyższone ciśnienie śródgałkowe zmniejszające ciśnienie perfuzji w obrębie nerwu wzrokowego, zaburzenia autoregulacji krążenia krwi w obrębie nerwu wzrokowego, niskie ciśnienie tętnicze oraz jego spadki [Grzybowski 2018].

Neuropatia jaskrowa jest wypadkową czterech patologicznych procesów: utraty tkanki nerwowej, aktywacji gleju, przebudowy tkanek oraz zaburzeń przepływu krwi. W świetle najnowszych poglądów jaskra jest schorzeniem, które obejmuje całą drogę wzrokową od nerwu wzrokowego poprzez ciało kolankowate boczne do kory wzrokowej. Przypuszcza się, że do śmierci neuronów na wyższych piętrach drogi wzrokowej dochodzi w mechanizmie tzw. transneuronalnej degeneracji [Olszewska 2009].

Stwierdzono również, iż jaskra pierwotna otwartego kąta jest w znacznej mierze uwarunkowana genetycznie. Badania nad jednogennymi (mendlowskim) postaciami jaskry pozwoliły na odkrycie dwóch genów (MYOC i OPTN) i zmapowanie *loci* chromosomowych kolejnych 13 genów. Niemniej jednak mniej niż 5% przypadków jaskry pierwotnej otwartego kąta jest przypisywanych mutacjom powyższych genów, co sugeruje, że większość pozostałych przypadków jest powodowanych przez interakcję wielu wariantów genowych i czynników środowiskowych. Każdy z wariantów genów prawdopodobnie samodzielnie odpowiada za względnie małe ryzyko rozwoju jaskry pierwotnej otwartego kąta, jednak w przypadku niekorzystnych kombinacji może przeważać szalę w kierunku rozwoju choroby [Sheffield 2011].

Czynniki podnoszące ryzyko zachorowania na jaskrę pierwotną otwartego kąta dzielą się na dwie grupy: poddające i nie poddające się modyfikacji. Ich szczegółowy opis przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Czynniki podnoszące ryzyko zachorowania na jaskrę pierwotną otwartego kąta

| Czynniki ryzyka | |
|---|---|
| Modyfikowalne | Niemodyfikowalne |
| <p>1. Czynniki ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ czynniki naczyniowe: hipotonia nocna, zbyt wysokie ciśnienie tętnicze krwi, zbyt niskie ciśnienie tętnicze krwi, zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach; ⊕ nieprawidłowe zachowania zdrowotne: nieprawidłowe odżywianie, nadwaga i otyłość, palenie tytoniu, niska aktywność fizyczna. <p>2. Czynniki oczne (miejscowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wysokie ciśnienie śródgałkowe; ⊕ zmniejszenie przepływu krwi w tętnicy ocznej. | <p>1. Czynniki demograficzne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wiek powyżej 40. r.ż.; ⊕ płeć żeńska; ⊕ rasa czarna. <p>2. Dodatni wywiad chorobowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ przebyty zawał mięśnia sercowego; ⊕ przebyty udar mózgu; ⊕ współwystępowanie choroby Raynauda; ⊕ cukrzyca. <p>3. Uwarunkowania genetyczne.</p> <p>4. Czynniki oczne (miejscowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wysoka krótkowzroczność; ⊕ nadwzroczność. |

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Olszewska 2009]

3.4. Rozpoznawanie

Diagnostyka jaskry powinna opierać się na wywiadzie zebrany podczas wizyty oraz na wynikach badania okulistycznego. W trakcie wywiadu istotne jest zebranie informacji na temat występowania objawów, takich jak ból, zaczerwienienie oka, wrażenie kół tęczowych wokół źródeł światła, zaburzenia lub utrata widzenia oraz schorzeń ogólnoustrojowych (nadciśnienie tętnicze, niskie ciśnienie tętnicze, cukrzyca, migrena, skłonność do marznięcia rąk i nóg, choroby serca, anemia, przebyty wstrząs hemodynamiczny). Ważne jest także przeprowadzenie wywiadu pod kątem występowania jaskry w rodzinie, stosowania leków (zwłaszcza kortykosteroidów oraz leków na nadciśnienie) oraz ewentualnych laserowych zabiegów okulistycznych [PTO 2017].

Wytyczne PTO z 2017 r. wyróżniają następujące badania stosowane w diagnostyce jaskry:

- ⊕ badanie refrakcji i widzenia barwnego – krótkowzroczność, zwłaszcza powyżej -3.0 dioptrii stanowi czynnik ryzyka rozwoju jaskry. Częściej się także wiąże z występowaniem zmian w morfologii tarczy nerwu II oraz z zespołem rozproszonego barwnika. W oczach nadwzrocznych częściej spotyka się małe tarcze nerwu II oraz konfigurację zamkniętego lub zamykającego się kąta przesączania. Badanie widzenia barwnego jest pomocne w różnicowaniu jaskry normalnego ciśnienia z uszkodzeniami neurologicznymi;
- ⊕ badanie przedniego odcinka gałki ocznej w biomikroskopie – ocenia się m.in. śródbłonek rogówki, głębokość komory przedniej i jej regularność, tęczówkę, soczewkę, należy zwrócić uwagę na obecność nieprawidłowego materiału w płynie komory przedniej;
- ⊕ ocena kąta przesączania i struktur przedniego odcinka gałki ocznej – gonioskopia jest niezbędnym badaniem okulistycznym u wszystkich chorych z rozpozną jaskrą lub jej podejrzeniem. Badanie to powinno być przeprowadzane w ciemnym pomieszczeniu z użyciem najwęższej szczeliny światła i z unikaniem oświetlenia źrenicy (i jej następowego zwężenia);
- ⊕ tonometria – średnia wartość ciśnienia śródgałkowego wynosi $15-16 \pm 3$ mmHg. Przyjmuje się, że wartość 21 mmHg stanowi górną granicę normy, a wartości powyżej 21 mmHg są podejrzane. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe jest głównym czynnikiem rozwoju i progresji jaskry. Osoby mające ciśnienie śródgałkowe ≥ 26 mmHg mają 12-krotnie większe ryzyko rozwoju jaskry niż osoby u których nie przekracza ono 21 mmHg. U niektórych osób uszkodzenie jaskrowe pojawia się przy IOP <21 mmHg (tzw. jaskra normalnego ciśnienia), u innych natomiast objawy jaskry nie występują przy wartościach 22-30 mmHg (tzw. nadciśnienie oczne). Najwyższe wartości IOP występują z reguły w godzinach

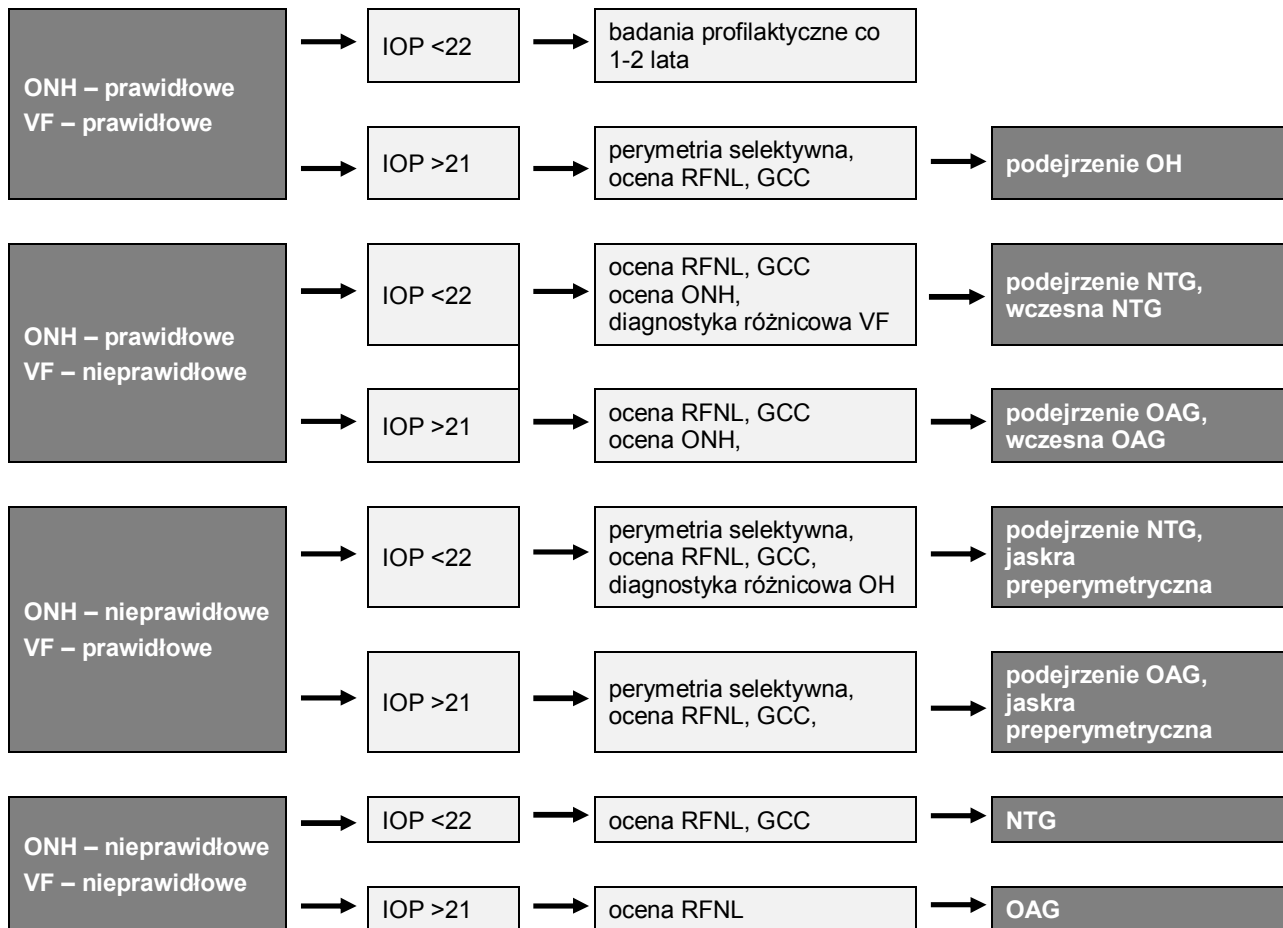
-
- wczesnorannych, średnie dobowe wahania IOP w oku zdrowym wynoszą 3-5 mmHg, natomiast są wyższe u chorych z jaskrą i nadciśnieniem ocznym. U niektórych chorych dla celów diagnostycznych pomocny może być pomiar IOP o różnych porach dnia;
- ⊕ ocena tarczy nerwu II – podstawową techniką badania tarczy n. II jest oftalmoskopia pośrednia lub bezpośrednia za pomocą biomikroskopu z soczewkami skupiającymi o dużej mocy; pozwala zyskać powiększony, stereoskopowy i odwrócony w osi pionowej i poziomej obraz tarczy n. II;
 - ⊕ ocena warstwy włókien nerwowych siatkówki – zanik włókien nerwowych siatkówki jest pierwszym objawem uszkodzenia anatomicznego tkanki nerwowej w przebiegu jaskry;
 - ⊕ pachymetria;
 - ⊕ perymetria [PTO 2017].

Rozpoznanie lub wykluczenie jaskry można postawić jedynie na podstawie wyników wszystkich głównych badań wymaganych w procedurze diagnostycznej – stereoskopowej oceny tarczy nerwu II, tonometrii, gonioskopii i perymetrii [PTO 2017].

Systematyczne badania okulistyczne w kierunku jaskry są istotne, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że wczesne wykrycie i prawidłowe leczenie choroby pomaga uniknąć bądź maksymalnie odsunąć w czasie utratę wzroku przez chorego [Heijl 2002].

Postępowanie diagnostyczne w jaskrze otwartego kąta przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2.
Postępowanie diagnostyczne w jaskrze otwartego kąta



VF, ang. *visual field* – pole widzenia; RFNL, ang. *retinal nerve fiber layer* – warstwa włókien nerwowych siatkówki; GCC, ang. *ganglion cell complex* – kompleks komórek zwojowych siatkówki
Źródło: opracowanie własne na podstawie [PTO 2017]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Jaskra otwartego kąta jest chorobą trudną do wykrycia na wczesnych etapach jej rozwoju ze względu na brak charakterystycznych objawów mogących zaniepokoić chorego. Może manifestować się poprzez okresowe bóle głowy i oczu, zamazane widzenie i wrażenie występowania tęczowych okręgów wokół źródeł światła. Objawy te mogą ustępować samoistnie co nie motywuje chorego do wizyty u okulisty. W 90% przypadków jaskra otwartego kąta przesączania nie daje objawów bólowych, nie powoduje też przekrwienia gałki ocznej, a zawężanie pola widzenia następuje na tyle powoli, że chory w zasadzie go nie zauważa [Heijl 2002]. Z tego powodu dużą część przypadków jaskry w Polsce (około 70%) diagnozuje się na etapie znacznego zaawansowania, gdy ubytki w polu widzenia są już duże a leczenie nie jest w stanie przywrócić dobrego widzenia [Olszewska 2009].

Nadciśnienie oczne zwykle nie manifestuje się w postaci objawów podmiotowych, czy przedmiotowych. Biorąc pod uwagę, iż chory może mieć wysokie ciśnienie śródgałkowe i nie wiedzieć o tym, ważne jest regularne badanie wzroku u okulisty [AAO 2018].

Wysokie ciśnienie śródgałkowe jest zasadniczym czynnikiem ryzyka utraty wzroku, jest to jednak czynnik na który można wpłynąć, a badania wykazały, że jego kontrola i utrzymywanie na optymalnym dla chorego poziomie zmniejszają ryzyko uszkodzenia nerwu wzrokowego, a tym samym spowalniają przebieg choroby i obniżają prawdopodobieństwo utraty wzroku. Ze względu na brak łatwo zauważalnych wczesnych objawów jaskry zaleca się, aby w trakcie każdorazowej wizyty okulistycznej przeprowadzane były badania w kierunku tej choroby. Istotne jest również różnicowanie pomiędzy jaskrą otwartego a zamkniętego kąta przesączania, pozwalające na dobranie odpowiedniej techniki terapeutycznej i pozwalające zapobiec upośledzeniu bądź utracie wzroku przez chorego [ICO 2016].

Jaskrze pierwotnej z otwartym kątem przesączania nie można zapobiec. Jednak uszkodzeniu nerwu wzrokowego i utracie wzroku w wyniku jaskry można przeciwdziałać poprzez wcześniejsze rozpoznanie, wdrożenie skutecznego leczenia i jego przestrzeganie [Dahl 2018].

Rokowanie w przypadku jaskry zależy od tego, kiedy wykryta zostanie choroba. Jeśli diagnoza zostanie postawiona przed znaczącym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, rokowanie jest ogólnie dobre, jeśli chory przestrzega zaleceń terapeutycznych. Ponieważ uszkodzenie nerwu

wzrokowego jest trwałe, a wcześniej uszkodzone nerwy wzrokowe są bardziej podatne na dodatkowe uszkodzenia, opóźniona diagnoza (postawiona po znacznym uszkodzeniu nerwu wzrokowego i utracie pola widzenia) wymaga bardziej agresywnej terapii i może prowadzić do utraty wzroku w przyszłości [Dahl 2018].

3.5.1. Monitorowanie przebiegu choroby

Najważniejszym czynnikiem w istotny sposób wpływającym na wyniki leczenia jest wykrycie jaskry w jak najwcześniejszym stadium i systematyczne monitorowanie postępu choroby [Program 2006].

Podczas badań kontrolnych należy przeprowadzić odpowiedni wywiad z chorym. Należy mieć pewność, że postawione rozpoznanie jest dla chorego zrozumiałe. Konieczne jest określenie czy chory ma trudności w wykonywaniu zwykłych, codziennych czynności, czy leki, które przyjmuje zaburzają zwykły tryb życia, a także czy obecny stan oczu, zdaniem chorego jest lepszy, bez zmian czy gorszy. Należy określić czy chory sam sobie aplikuje krople przeciwjaskrowe czy też są podawane przez bliskich; w przypadku, gdy lek jest podawany samodzielnie należy sprawdzić w gabinecie czy sposób zapuszczania kropli do worka spojówkowego przez chorego jest właściwy [PTO 2017].

Badania obrazowe wysoko zaawansowaną technologicznie aparaturą (np. analiza tomograficzna zmian jaskrowych w tarczy nerwu wzrokowego, skaningowa polarymetria laserowa ze zmienną kompensacją rogówki, czy optyczna koherentna tomografia dna oka) pozwalają na precyzyjną ocenę stopnia jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego w momencie podejmowania leczenia i są wykonywane na etapie diagnozy i wstępnego ustalania intensywności terapii. Z kolei obiektywna, obrazowo udokumentowana kontrola skuteczności podjętego leczenia, wykonywana 1-2 razy w roku tą samą metodą i tym samym aparatem, którym było wykonane badanie diagnostyczne, stanowi podstawę do kontynuacji lub modyfikacji leczenia. W aparaturę tego typu zaopatrzone są w Polsce poradnie jaskrowe, chorzy mają zatem dostęp do niezbędnego monitorowania skuteczności stosowanej przez nich terapii. Trzeba bowiem podkreślić, iż poprzestanie na kontroli osiągniętego w jej wyniku spadku ciśnienia śródgałkowego do granic normy nie zapewnia, że osiągnięty poziom jest wystarczający do zahamowania postępu jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego [MP 2012].

W monitorowaniu progresji zmian jaskrowych PTO zaleca następujące postępowanie:

- ⊕ częstotliwość wykonywania badań obrazowych powinna być podobna do badania pola widzenia;
- ⊕ należy wykonywać tę samą metodę obrazowania;
- ⊕ w przypadku wysokiego ryzyka progresji kolejne badanie należy wykonać po 3 miesiącach od badania wyjściowego, a następnie do 4 kolejnych badań w 2 pierwszych latach;
- ⊕ w przypadku nadciśnienia ocznego należy powtarzać badania kontrolne raz w roku [PTO 2017].

Jednym z największych wyzwań w leczeniu jaskry jest kwestia przestrzegania zaleceń lekarskich przez osoby chore. Badania pokazały, że im dłuższy prognozowany czas leczenia i im więcej stosowanych jednocześnie leków tym niższy procent chorych ściśle przestrzegających wskazań dotyczących leczenia [Movahedinejad 2016]

Wykazano również, że pojawiające się w trakcie leczenia zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania leków również znacząco obniżają motywację do przestrzegania planu leczenia. Ze względu na fakt, że duża część zdarzeń niepożądanych wywołana jest przez obecne w kroplach do oczu konserwanty, rozwiązaniem problemu przestrzegania planu leczenia może być stosowanie preparatów pozbawionych tych środków [Uusitalo 2016, Zimmerman 2009].

Ograniczenie prawdopodobieństwa wystąpienia kłopotliwych dla chorego zdarzeń niepożądanych oraz stosowanie leków dających dobre efekty w postaci obniżenia ciśnienia śródgałkowego i spowolnienia progresji jaskry wydają się gwarantować największą chęć chorego do współpracy z lekarzem i przestrzegania jego zaleceń dotyczących leczenia [Day 2005].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Liczba zdiagnozowanych przypadków jaskry wzrasta z wiekiem. Po 40. r.ż. dotkniętych tą chorobą jest ok. 2-3% populacji. Odsetek ten zależy od wieku i mieści się w przedziale od 0,5% przed 50. r.ż. do 10% po 80. r.ż. Szacuje się, że w 2010 roku na jaskrę chorowało około 61 mln osób, z czego dotkniętych jaskrą otwartego kąta przesączania było około 45 mln. Najwięcej, bo aż 24% z nich (10,5 mln), stanowili chorzy z Europy [MP 2015].

Ryzyko zachorowania na jaskrę zwiększa się z każdym rokiem życia oraz z obecnością naczyniowych czynników ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego. W przypadku ich współwystępowania z krótkowzrocznością dolna granica zachorowania na jaskrę obniża się do 30.-35. r.ż. Ponadto, jak wspomniano we wcześniejszych rozdziałach, oprócz wieku, czynnikami ryzyka rozwoju jaskry są m.in. płeć żeńska oraz rasa, przy czym szczególną grupą ryzyka stanowią osoby rasy czarnej – po 80. r.ż. jaskrę wykrywano u 11,3-23,2% z nich [Mulak 2013, Program 2006].

Szacuje się, że w 2020 roku liczba chorych na jaskrę wzrośnie do prawie 79,6 mln. Wśród nich 60 mln będą stanowić chorzy na jaskrę otwartego kąta przesączania. Do 2020 roku prawdopodobnie ponad 11 mln osób utraci wzrok z powodu jaskry. Ze względu na częstość występowania oraz niepomyślne rokowania przy braku leczenia jaskra jest uznawana za chorobę cywilizacyjną [MP 2015].

Według Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) dla Polski, w 2014 r. współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności dla jaskry wynosił 380,2, natomiast współczynnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności wynosił 3085,2 [MPZ Polska].

Szacuje się, że w Polsce może być od około 400 do 800 tysięcy chorych na jaskrę, z czego tylko połowa z nich została zdiagnozowana. U około 20% chorujących na jaskrę mogło dojść do nieodwracalnego uszkodzenia wzroku [Partyka 2015, PTO 2018].

3.6.1. Obciążenie chorobą

Jaskra, szczególnie w zaawansowanej postaci, jest chorobą wpływającą w znacznym stopniu na jakość życia chorego. Ze względu na nieuleczalny charakter choroby, wywołuje u chorych strach przed utratą wzroku, a także przed jej wystąpieniem u pozostałych członków rodziny. Wykazano, że osoby chorujące na jaskrę częściej niż osoby zdrowe doświadczają stanów lękowych (13% vs 7%) oraz chorują na depresję (11% vs 5%) [Fryczkowski 2016, Mabuchi 2008].

Postępujące zawężanie pola widzenia oraz pogarszająca się ostrość wzroku skutkują ograniczeniem w samodzielności chorych i ich codziennym funkcjonowaniu. Oprócz ograniczeń społecznych, choroba powoduje także obciążenie ekonomiczne związane z ograniczeniem życia zawodowego chorych oraz koniecznością zapewnienia opieki chorym. Pogarszająca się jakość widzenia skutkuje częstszymi upadkami i urazami, a co za tym idzie, zwiększoną częstotliwością hospitalizacji. Ponadto, jaskra podnosi ryzyko złamania kości

biodrowej w wyniku upadku wywołanego pogarszającą się jakością widzenia. Pojawiają się również problemy z czytaniem, utrudniające np. dostęp do informacji dotyczących przyjmowanych leków. Strach przed upadkiem zniechęca chorych do wyjścia z domu, co z kolei prowadzi do izolacji i poczucia wykluczenia ze środowiska [Fryczkowski 2016, White 2006].

Wraz z progresją jaskry pogarsza się jakość życia rodziny chorego ze względu na konieczność przejęcia opieki nad osobą chorą, zaś w przypadku jaskry dokonanej, czyli całkowitej utraty wzroku, znacząco rosną koszty ponoszone przez rodzinę chorego a także przez system opieki zdrowotnej. Wykazano, że w roku 2002 w Wielkiej Brytanii wydatki przeznaczone na leczenie jaskry oraz związanych z nią kosztów wyniosły ponad 300 milionów funtów. 45% tej kwoty stanowiły bezpośrednie koszty medyczne, pozostałą część stanowiły koszty pozamedyczne (20%) i koszty pośrednie, związane z ograniczeniami osób cierpiących na postępującą utratę widzenia [Fryczkowski 2016, Rouland 2005].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1-3.7.5), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Zgodnie z zaleceniami opisanymi w wytycznych klinicznych postępowanie medyczne w przypadku leczenia jaskry i nadciśnienia ocznego ma na celu utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia, co przekłada się na następujące zamierzone cele leczenia:

- osiągnięcie docelowego ciśnienia śródgałkowego;
- brak progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego;
- stabilizacja parametrów w badaniu pola widzenia.

Jaskrę otwartego kąta leczy się poprzez obniżanie IOP z wykorzystaniem farmakoterapii, laseroterapii lub leczenia chirurgicznego

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać wszystkie niezbędne badania diagnostyczne. Farmakoterapię rozpoczyna się od jednego leku a dobór terapii miejscowej powinien być dokonany indywidualnie do każdego oka.

W ramach farmakoterapii pierwszego rzutu rozpatruje się takie grupy leków jak:

- ⊗ prostaglandyny/prostamidy;
- ⊗ beta-blokery;
- ⊗ alfa2-agoniści;
- ⊗ inhibitory anhidrazy węglanowej.

Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę stopień obniżenia ciśnienia śródgałkowego, profil zdrowotny chorego, charakterystykę leków, tolerancję leku, jakość życia oraz koszty terapii. Zgodnie z wytycznymi AAO (ang. *American Academy of Ophthalmology* – amerykańska akademia oftalmologii) z 2016 r., o ile nie jest to uniemożliwione przez przeciwwskazania, koszt leczenia, działania niepożądane, nietolerancję lub odmowę chorego, najczęściej wybieranymi kroplami doocznymi są analogi prostaglandyn. Do wyboru prostaglandyn skłaniają wysoka skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa i wygoda stosowania. Analogi prostaglandyn/prostamidy są dawkowane raz dziennie. Nie powodują istotnych ogólnych działań niepożądanych. Są najsilniejszymi lekami miejscowymi stosowanymi w leczeniu jaskry. Obniżają IOP o 25-35%. Powodują zwiększony odpływ cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Beta blokery zmniejszają IOP o 20-25% poprzez hamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. W czasie snu efekt hipotensyjny jest słabszy. U chorych z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, w niektórych przypadkach zastoinowej niewydolności serca i bloku przewodzenia przeciwwskazane są nieselektywne beta-blokery. Wybiórczy antagonist receptorów β_1 betaksolol jest bezpieczniejszy u chorych z astmą i POChP, jednakże słabiej redukuje IOP.

Agoniści receptora α_2 hamują produkcję cieczy wodnistej i zwiększają jej odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową, obniżając IOP o 20-25%¹. Mogą wykazywać działanie neuroprotekcyjne, jednakże brak jest badań potwierdzających to działanie u ludzi. Przy

¹ apraklonidyna nawet do 35%

stosowaniu tego leku mogą wystąpić takie działania niepożądane jak: suchość w ustach, zmęczenie, senność i niedociśnienie, alergiczne zapalenie spojówek i brzegów powiek.

Inhibitory anhidrazy węglanowej redukują IOP o 15-20% poprzez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. Można je stosować zarówno jako leki miejscowe oraz ogólne. Podanie leku miejscowo i ogólnie wykazuje niewielkie działanie addytywne w obniżeniu IOP. Działania niepożądane to: punktowata keratopatia, parestezje, zaburzenia słuchu, utrata apetytu, nudności.

W wytycznych podkreśla się, iż długotrwałe stosowanie leków zawierających konserwanty powoduje szkodliwy wpływ na powierzchnię oka. Należy rozważyć wybór leku bez środków konserwujących w przypadku choroby powierzchni oka i/lub alergii na konserwanty. Zwraca się również uwagę na koniczność przestrzegania zaleceń terapeutycznych, co często nie jest osiąganym. Problemy z systematycznym i zgodnym z zaleceniami lekarza przyjmowaniem leku może być spowodowane przez wymagania dawkowania lub działania niepożądane (takie jak depresja, nietolerancja wysiłku i impotencja, które mogą wystąpić przy miejscowych beta-blokerach). Stosowanie preparatów złożonych z 2 leków, powtarzanie chorem instrukcji przyjmowania leku, konsultacja dot. odpowiedniego stosowania leków, czy zmiana leku na tańszy mogą poprawiać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

Terapię rozpoczyna się zawsze od monoterapii. Jeżeli początkowa terapia jest nieefektywna, lek jest źle tolerowany lub nie uzyskano ciśnienia docelowego należy zmienić lek na inny, a nie dodawać drugi preparat. Przy stosowaniu analogu prostaglandyn wskazana jest zamiana na inny analog lub inną grupę leków. Drugi lek należy dodać w przypadku, gdy lek jest dobrze tolerowany i obniża IOP, ale nie pozwala osiągnąć docelowego IOP. Terapia skojarzona lekami z różnych grup ma lepsze działanie obniżające IOP niż każdy z czynników stosowany osobno, jednakże zwiększa ekspozycję na konserwanty oraz może zmniejszać skuteczność z powodu wypłukiwania pierwszego leku przez drugi. Z tego powodu preferowane jest stosowanie preparatu złożonego zamiast dwóch oddzielnych leków. Terapia skojarzona nie jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu.

Laseroterapia mająca na celu poprawę odpływu cieczy wodnistej stanowi potencjalną metodę pierwszego rzutu leczenia głównie w przypadku bardzo zaawansowanej jaskry, bardzo wysokiego ciśnienia śródgałkowego, przewidywanego braku współpracy chorego w zakresie stosowania kropli lub nietolerancji leków miejscowych albo stanowiącą alternatywę dla dodatkowych leków przeciwjaskrowych.

Z kolei leczenie operacyjne (trabekulektomia) wskazane jest w przypadku, gdy leczenie farmakologiczne i zabiegi laserowe są niewystarczające do kontroli choroby.

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego.

Wytyczne zagraniczne

| Organizacja | Rok wydania | Cel |
|------------------|-------------|---|
| AAO | 2016 | Leczenie jaskry pierwotnej z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego |
| EGS ² | 2016 | Diagnostyka i leczenie jaskry |
| ICO ³ | 2016 | Leczenie jaskry z otwartym kątem przesączania |

Wytyczne polskie

| Organizacja | Rok wydania | Cel |
|-------------|-------------|--|
| PTO | 2017 | Leczenie jaskry i nadciśnienia ocznego |

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

² ang. *European Glaucoma Society* – Europejskie Towarzystwo Jaskrowe

³ ang. *International Council of Ophthalmology* – Międzynarodowa Rada Okulistyki

Tabela 4.
Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|--|--|
| Ogółem | | |
| <i>PTO 2017</i> | <p>Celem leczenia jaskry jest utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia.</p> <p>Zamierzone cele leczenia jaskry obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie docelowego ciśnienia śródgałkowego; - brak progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego; - stabilne parametry w badaniu pola widzenia. | n/d (nie dotyczy) |
| <i>AAO 2016</i> | <p>Celem leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta jest utrzymanie IOP w zakresie, w którym istnieje niskie prawdopodobieństwo utraty pola widzenia, a przez to obniżenia jakości życia chorego zależnej od zdrowia przez całe jego życie [dyskrecjonalna rekomendacja, II+, umiarkowana jakość].</p> <p>Zamierzone cele leczenia jaskry obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kontrola ciśnienia śródgałkowego w docelowym zakresie; - brak progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego/warstwy włókien nerwowych siatkówki; - stabilne parametry w badaniu pola widzenia. | |
| <i>EGS 2016</i> | <p>Celem leczenia jaskry jest utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia zrównoważonym kosztem. Koszty leczenia w kategorii niedogodności i efektów ubocznych oraz wkładu finansowego dla poszczególnych jednostek i całego społeczeństwa wymagają uważnej oceny. Jakość życia w dużym stopniu zależy od funkcji widzenia. W przypadku wczesnych i umiarkowanych uszkodzeń jaskrowych zachowana jest zwykle dobra funkcja widzenia, a jakość życia jest tylko nieznacznie gorsza, natomiast w przypadku zaawansowanej obocznej utraty widzenia jakość życia jest znacznie gorsza.</p> <p>Postępowanie terapeutyczne w jaskrze ma na celu spowolnienie tempa pogarszania pola widzenia poprzez obniżenie IOP.</p> | |
| <i>ICO 2016</i> | <p>Po postawieniu diagnozy jaskry otwartego kąta konieczna jest edukacja chorego w celu zrozumienia przez niego charakteru choroby, potrzeby obniżenia IOP, przy jednoczesnym omówieniu opcji leczenia. Chorzy powinni być poinformowani o konieczności ostrzeżenia krewnych pierwszego stopnia tak aby zostali przebadani w kierunku jaskry.</p> | |

⁴ ze względu na liczne terapie stosowane w leczeniu jaskry, w kolumnie przedstawiono jedynie przykładowe farmakoterapeutyki refundowane w tym wskazaniu

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|--|---|
| | <p>Finansowe, fizyczne, społeczne, emocjonalne i zawodowe obciążenia związane z leczeniem jaskry powinny być dokładnie rozważone biorąc pod uwagę indywidualną sytuację każdego chorego. Z chorym należy także omówić zalecenia, ryzyko, opcje i konsekwencje niepodjęcia leczenia, posługując się przy tym językiem zrozumiałym dla chorego lub jego opiekuna. Sklasyfikowanie jaskry jako wczesnej, umiarkowanej bądź zaawansowanej może pomóc przy ustaleniu docelowego ciśnienia śródgałkowego.</p> | |
| Farmakoterapia | | |
| <p>PTO 2017</p> | <p>Wytyczne leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta</p> <p>Jedyną udowodnioną metodą leczenia leczniczą zabezpieczającą przed utratą widzenia w jaskrze jest obniżanie ciśnienia śródgałkowego. Leczenia powinno być rozpoczęte dopiero po wykonaniu wszystkich niezbędnych badań diagnostycznych, pod warunkiem, że ciśnienie śródgałkowe nie jest bardzo wysokie ani uszkodzenie jaskrowe nie jest bardzo zaawansowane. Po zdiagnozowaniu należy wykonać przynajmniej jeden pomiar ciśnienia śródgałkowego przed rozpoczęciem terapii. Terapię należy rozpocząć od jednego leku, dobierając leczenie miejscowe indywidualnie do każdego oka. <u>Do leków pierwszego rzutu należą: prostaglandyny/prostamidy oraz beta-blokery, alfa2-agoniści, inhibitory anhidrazy węglanowej.</u> Przy wyborze leku należy kierować się stopniem obniżenia ciśnienia śródgałkowego, profilem zdrowotnym chorego, charakterystyką leków, tolerancją leku, jakością życia oraz kosztami terapii.</p> <p><u>Analogi prostaglandyn/prostamidy</u> są dawkowane raz dziennie. Nie powodują istotnych ogólnych efektów ubocznych. Są najsilniejszymi lekami miejscowymi stosowanymi w leczeniu jaskry. Obniżają IOP o 25-35%. Powodują zwiększony odpływ cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową.</p> <p><u>Beta blokery</u> zmniejszają IOP o 20-25% poprzez hamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. W czasie snu efekt hipotensyjny jest słabszy. U chorych z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, w niektórych przypadkach zastoinowej niewydolności serca i bloku przewodzenia przeciwwskazane są nioselektywne beta-blokery. Wybiórczy antagonist receptorów β_1 betaksolol jest bezpieczniejszy u chorych z astmą i POChP, jednakże słabiej redukuje IOP.</p> <p><u>Agoniści receptora α_2</u> hamują produkcję cieczy wodnistej i zwiększają jej odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową, obniżając IOP o 20-25%. Mogą wykazywać działanie neuroprotektoryjne, jednakże brak jest badań potwierdzających to działanie u ludzi. Przy stosowaniu tego leku mogą wystąpić takie działania niepożądane jak: suchość w ustach, zmęczenie, senność i niedociśnienie, alergiczne zapalenie spojówek i brzegów powiek.</p> <p><u>Inhibitory anhidrazy węglanowej</u> redukują IOP o 15-20% poprzez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. Można je stosować zarówno jako leki miejscowe oraz ogólne. Podanie leku miejscowo i ogólnie wykazuje niewielkie działanie addytywne w obniżeniu IOP. Działania niepożądane to: punktowata keratopatia, parestezje, zaburzenia słuchu, utrata apetytu, nudności.</p> | <p>Analogi prostaglandyn/prostamidy: Bimatoprost (np. Bimakolan®), latanoprost (np. Akistan®), trawoprost (np. Travatan®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: jaskra; ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Beta blokery: Betaksolol (np. Betoptic S®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: jaskra; ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Tymolol (np. Oftensin®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: jaskra; |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|---|---|
| | <p>Redukcja IOP w początkowej monoterapii powinna wynosić przynajmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowych. Redukcję IOP mniejszą niż 10% należy traktować jako brak odpowiedzi na lek. Większą redukcję IOP uzyskuje się u chorych z wyższymi wartościami IOP przed leczeniem.</p> <p>Długotrwałe stosowanie leków zawierających konserwanty powoduje szkodliwy wpływ na powierzchnię oka. <u>Należy rozważyć wybór leku bez środków konserwujących w przypadku choroby powierzchni oka i/lub alergii na konserwanty.</u></p> <p>Ciśnienie docelowe powinno być ustalone indywidualne dla każdego oka chorego, uwzględniając: wyjściową wartość IOP, stopień uszkodzenia spowodowanego jaskrą, wiek i przewidywaną długość życia, inne czynniki ryzyka, wskaźnik progresji choroby w czasie trwania leczenia. W początkowym okresie leczenia należy oszacować wartość ciśnienia docelowego na podstawie stadium choroby oraz wartości IOP przed rozpoczęciem terapii. W jaskrze wczesnej redukcja IOP powinna wynosić co najmniej 20%, w jaskrze średniozaawansowanej wartość ta powinna wynosić co najmniej 30%, w zaawansowanym stadium choroby redukcja powinna być jeszcze większa. W przypadku osiągnięcia ciśnienia docelowego i dobrej tolerancji leczenia, terapia może pozostać niezmienną przy okresowej kontroli choroby, natomiast w przypadku progresji choroby i pogorszenia pola widzenia pomimo osiągnięcia ciśnienia docelowego należy ponownie oszacować ciśnienie docelowe na niższym poziomie.</p> <p>W przypadku, gdy przy zastosowaniu monoterapii ciśnienie śródgałkowe jest obniżone, ale ciśnienie docelowe nie zostało osiągnięte, należy dodać drugi lek. Terapia skojarzona cechuje się wyższą skutecznością niż monoterapia. Wskazane jest kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania. Ze względu na wygodę stosowania, mniejszą podaż środków konserwujących i większą szansę na stosowanie się chorego do zaleceń lekarza zaleca się preparaty złożone zamiast dwóch preparatów stosowanych oddzielnie.</p> <p>Jeśli lek 1-ego rzutu nie obniża skutecznie ciśnienia śródgałkowego i/lub nie jest dobrze tolerowany to należy zmienić lek na inny.</p> <p>Dodatkowe leczenie laserowe lub chirurgiczne jest wskazane, gdy 2 leki miejscowe (lub jeden preparat złożony) nie obniżają IOP wystarczająco, by zahamować progresję uszkodzenia jaskrowego.</p> <p>Lekarz okulista powinien poinstruować chorego o sposobie dozowania kropli do oka oraz upewnić się podczas wizyt kontrolnych i prawidłowym sposobie aplikowania kropli przez chorego. Zalecenia lekarza powinny być przekazywane w formie pisemnej przystępnej dla chorego.</p> <p>Wytyczne leczenie jaskry wtórnej otwartego kąta:</p> <p><u>W przypadku jaskry w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji</u> wskazane jest leczenie miejscowe, trabekuloplastyka laserowa, operacja przeciwjaskrowa.</p> <p><u>W jaskrze barwnikowej</u> stosuje się leczenie miejscowe (aby zapobiec dodatkowemu uwalnianiu barwnika należy unikać kropli powodujących ruch żrenicy). Dobrą skutecznością po jednym zabiegu odznacza się trabekuloplastyka laserowa: irydotomia obwodowa (u chorych z odwróconym blokiem żrenicznym) i operacja przeciwjaskrowa.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Poziom odpłatności: 30%. <p>Agoniści receptora alfa2: Winian brymonidyny (Oculobrim®)/brymonidyna (np. Alphagan®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: jaskra; ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Inhibitory anhidrazy węglanowej: Brynzolid (np. Azopt®), dorzolamid (np. Dorzostill®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: jaskra; ⊗ Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Parasympatykomimetyki: Pilokarpina (Pilocarpinum WZF 2%®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wskazanie: jaskra; ⊗ Poziom odpłatności: 30%. |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|---|---|
| | <p>U chorych z <u>jaskrą wtórną otwartego kąta wywołaną soczewką</u> należy stosować leczenie przeciwzapalne z następowym usunięciem soczewki lub jej fragmentów.</p> <p>W przypadku jaskry związanej z krwotokiem śródgałkowym należy zastosować leczenie miejscowe i ogólne obniżające ciśnienie śródgałkowe, paracenteze i płukanie komory przedniej lub witrektomię w celu usunięcia krwinek czerwonych z ciała szklanego.</p> <p>W <u>jaskrze zapalnej</u> należy zastosować ogólne i miejscowe leczenie przeciwzapalne, leczenie miejscowe i ogólne obniżające IOP (lekami pierwszego rzutu są: beta-blokery miejscowo oraz inhibitory anhidrazy węglanowej), leczenie przyczynowe choroby lub operację przeciwjaskrową.</p> <p>W przypadku <u>jaskry spowodowanej guzami śródgałkowymi</u> wskazane jest leczenie przyczynowe (naświetlanie guza oraz chirurgiczne wycięcie/enukleacja) oraz miejscowe i ogólne obniżające IOP (lekami pierwszego rzutu są: beta-blokery miejscowo, alfa-agoniści oraz inhibitory anhidrazy węglanowej), cyklodestrukcja oraz operacja przeciwjaskrowa (po skutecznej terapii guza).</p> <p>U chorych z <u>jaskrą wtórną do odwarstwienia siatkówki</u> należy zastosować miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, chirurgiczne leczenie odwarstwienia siatkówki oraz cyklodestrukcję lub operację przeciwjaskrową.</p> <p>W <u>jaskrze pourazowej</u> wskazane jest: leczenie przeciwzapalne, miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, operacja przeciwjaskrowa oraz obserwacja chorego przez długi czas po urazie, ze względu na możliwość wzrostu IOP do kilka lat po zdarzeniu.</p> <p>W <u>jaskrze wtórnej do terapii kortykosteroidami</u> wymagane jest przerwanie stosowania kortykosteroidów (lub w przypadku, gdy jest to niemożliwe – zamiana na słabszy steroid), miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, operacja przeciwjaskrowa.</p> <p>U chorych z <u>jaskrą wtórną otwartego kąta wywołaną operacją lub zabiegiem laserowym gałki ocznej</u> wskazane jest miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, leczenie przeciwzapalne, usunięcie oleju silikonowego lub soczewki śródgałkowej (w zależności od przyczyny) oraz operacja przeciwjaskrowa.</p> <p>W <u>jaskrze wywołanej zwiększonym ciśnieniem żył nadtwardówkowych</u> zalecane jest leczenie przyczynowe, miejscowe i ogólne leczenie redukujące IOP oraz operacja przeciwjaskrowa.</p> | <p>Leki złożone, np. Bimatoprost + tymolol (Ganfort®), latanoprost + tymolol (np. Latacom®), trawoprost + tymolol (DuoTrav®), brymonidyna + tymolol (Combigan®), dorzolamid + tymolol (np. Cosopt®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> * Wskazanie: jaskra; Poziom odpłatności: ryczałt.</p> |
| AAO 2016 | <p>Wytyczne leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta</p> <p>Docelowe ciśnienie śródgałkowe powinno zostać indywidualnie dobrane z możliwością zmiany ciśnienia na wartości niższe lub wyższe podczas trwania terapii [dyskrecjonalna rekomendacja, III, niewystarczająca jakość]. Jego zakres powinien być uzależniony od stanu uszkodzeń spowodowanych przez jaskrę, określonych przez stopień uszkodzenia nerwu wzrokowego i/lub ubytek pola widzenia, początkową wartość IOP, przy której nastąpiło uszkodzenie, wiek chorego oraz dodatkowe czynniki ryzyka (średnia centralna grubość rogówki, oczekiwana długość życia, wcześniejszy wskaźnik progresji). Wykazano, że obniżenie początkowego IOP o co najmniej 25% spowalnia rozwój jaskry pierwotnej otwartego kąta. Poważne uszkodzenie nerwu wzrokowego, szybkie pogorszenie uszkodzenia nerwu wzrokowego lub inne czynniki ryzyka, tj. historia</p> | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|---|--|
| | <p>rodzinna, wiek lub krwawienie z krążka nerwu wzrokowego, uzasadniają do wyboru niższego docelowego IOP. Wybór mniej agresywnego docelowego IOP jest wskazane, gdy ryzyko przewyższa korzyści wynikające z terapii, tj. nietolerancja terapii, trudności z przeprowadzeniem operacji chirurgicznej, niska oczekiwana długość życia.</p> <p>Wybór terapii powinien być dokonany wspólnie, przez lekarza i chorego [silna rekomendacja, dobra jakość] w zależności od wieku chorego, preferencji, stopnia uszkodzenia wzroku. Należy wziąć pod uwagę ciążę, karmienie piersią oraz współtowarzyszące choroby, w których chorzy przyjmują miejscowe dooczne leki hipotensyjne (astmę, POChP, arytmie serca, depresję).</p> <p>Terapia farmakologiczna jest najczęstszą początkową interwencją medyczną obniżającą IOP. Przy wyborze leku należy kierować się potencjalnymi kosztami, działaniami niepożądanymi i stopniem docelowego obniżenia IOP. W przypadku, gdy docelowe IOP nie zostanie osiągnięte monoterapią, należy rozważyć zamianę lub dodanie drugiego leku w zależności od tego czy chory odpowiedział na leczenie pierwszym lekiem (przy braku odpowiedzi należy przestać przyjmować pierwszy lek).</p> <p>Analogi prostaglandyn są najczęściej wybieranymi kroplami doocznymi obniżającymi IOP o 25-33%. Charakteryzują się wysoką skutecznością, dobrą tolerancją oraz są relatywnie bezpieczne. Są dawkowane raz dziennie. Często są rozważane jako terapia pierwszego rzutu, o ile nie jest to uniemożliwione przez przeciwwskazania, koszt, działania niepożądane, nietolerancję lub odmowę chorego [silna rekomendacja, I+, dobra jakość].</p> <p>Beta blokery zmniejszają IOP o 20-25% poprzez hamowanie wytwarzania cieczy wodnistej.</p> <p>Agoniści receptora α_2: selektywne – hamują produkcję cieczy wodnistej, obniżają ciśnienie w żyłach nadtwardówkowych lub nasilają odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową; nieselektywne – zwiększają odpływ cieczy wodnistej, obniżając IOP o 20-25%.</p> <p>Parasympatykomimetyki zwiększają odpływ cieczy wodnistej przez siateczkę beleczkową, obniżając IOP o 20-25%.</p> <p>Inhibitory anhidrazy węglanowej hamują wytwarzania cieczy wodnistej. Stosowane miejscowo powodują redukcję IOP o 15-20%, natomiast podawane doustnie obniżają IOP o 20-30%.</p> <p>Leki hiperosmotyczne powodują odwodnienie ciała szklistego.</p> <p>W celu oceny skuteczności terapii środkiem miejscowym należy odróżnić wpływ leku na IOP od fizjologicznych spontanicznych wahań IOP.</p> <p>Lekarz powinien ocenić miejscowe i ustrojowe działania niepożądane, toksyczność (interakcje z innymi lekami) oraz potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane [silna rekomendacja, dobra jakość]. W celu zminimalizowania wchłonięcia leku chory powinien zostać poinformowany o zamykaniu powiek oraz okluzji przewodu nosowo-łzowego podczas aplikacji leku miejscowego [silna rekomendacja, III, dobra jakość].</p> <p>Odpowiednia terapia jaskry wymaga przestrzegania zaleceń terapeutycznych, co nie jest często osiągane. Badana także wskazują na słabe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych, co może być spowodowane przez wymagania dawkowania lub działania niepożądane (tj. depresja, nietolerancja wysiłku i impotencja, które mogą wystąpić przy</p> | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|--|--|
| | <p>miejscowych beta-blokerach). Stosowanie preparatów złożonych z 2 leków, powtarzanie chorym instrukcji przyjmowania leku, konsultacja dot. odpowiedniego stosowania leków, czy zmiana leku na tańszy mogą poprawiać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.</p> | |
| <p>EGS 2016</p> | <p>W wytycznych przedstawiono ogólne zasady leczenia jaskry (opisane poniżej), wskazano jedynie, iż jaskrę pierwotną otwartego kąta leczy się poprzez obniżanie IOP z wykorzystaniem farmakoterapii, laseroterapii lub leczenia chirurgicznego. Jak dotąd nie ma dowodów potwierdzających skuteczność innych sugerowanych metod, np. neuroprotekcji lub modyfikacji ukrwienia.</p> <p>Indywidualizacja leczenia jaskry ma na celu zapewnienie leczenia dostosowanego do potrzeb każdego chorego. Chorzy z ciężkim uszkodzeniem funkcjonalnym lub młodszy chorzy z objawami choroby powinni być leczeni bardziej agresywnie i częściej obserwowani niż chorzy bez ryzyka lub z niewielkim ryzykiem, np. chorzy z nadciśnieniem ocznym lub starsi chorzy z łagodnymi zaburzeniami w polu widzenia i niskim IOP [I, D].</p> <p>Nie jest określone żadne ciśnienie docelowe, które byłoby właściwe u każdego chorego, dlatego musi być ono ustalane indywidualnie i dla każdego oka osobno. Ustalając ciśnienie docelowe należy wziąć pod uwagę następujące czynniki [II, D]: stadium jaskry (im bardziej zaawansowana jaskra, tym niższe powinno być ciśnienie docelowe), wartości początkowe IOP przed leczeniem (im niższe wartości IOP bez leczenia, tym niższe powinno być ciśnienie docelowe), wieku i przewidywanej długości życia chorego (u młodszych chorych przewidywana długość życia jest większa, dlatego ciśnienie docelowe powinno być niższe, natomiast podeszły wiek jest czynnikiem ryzyka szybszej progresji), wskaźnika progresji (im szybsza progresja, tym niższe powinno być ciśnienie docelowe), działań niepożądanych i zagrożeń związanych z leczeniem oraz preferencji chorego.</p> <p>Jeśli w trakcie leczenia nie uzyska się ciśnienia docelowego i rozważane jest wdrożenie dodatkowej terapii, powinno się sprawdzić, czy wcześniej ustalone ciśnienie docelowe jest odpowiednie [II,D].</p> <p>Wskazane jest rozpoczęcie leczenia od monoterapii [II, D]. Największą redukcję IOP uzyskuje się stosując prostaglandyny, następnie nieselektywne β-blokery, agonistów receptorów α-adrenergicznych, selektywne β-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej. Obniżenie IOP zależy od początkowej wartości ciśnienia. Im jest ona wyższa, tym uzyskuje się większą redukcję. Przy niższym IOP mniejszy wpływ na ciśnienie mają leczenie zachowawcze i/lub terapia laserowa.</p> <p>Lekami pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu jaskry są:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ analogi prostaglandyn (np. latanoprost (LAT), tafluprost (TAF), trawoprost (TRAW)) – zwiększają odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 25-35%; ⊗ prostamidy (np. bimatoprost (BIM)) – zwiększają odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 25-35%; ⊗ antagonisty receptorów beta: nieselektywne (np. tymolol (TYM), lewobunolol, metypranol, karteolol, befunolol) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o 20-25%; beta1-selektywne (np. betaksolol) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o około 20%; | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ inhibitory anhidrazy węglanowej: miejscowe (np. brynzolamid, dorzolamid) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o 20%; ogólne (np. acetazolamid, metazolamid, dichlorpenamid) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o 30-40%; ⊗ alfa2-selektywni agoniści receptorów alfa2-adrenergicznych: np. apraklonidyna – zmniejsza produkcję cieczy wodnistej, redukuje IOP o 25-35%; brymonidyna – zmniejsza produkcję cieczy wodnistej, zwiększa odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukuje IOP o 18-25%; klonidyna – zmniejsza produkcję cieczy wodnistej, redukuje IOP o 18-25%. <p>Lekami drugiego rzutu stosowanymi w leczeniu jaskry są:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nieselektywni agoniści receptorów adrenergicznych: adrenalina i dipiwefryna – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, mogą także zwiększać odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 15-20%; ⊗ parasympatykomimetyki (leki cholinergiczne) o działaniu: bezpośrednim (np. pilokarpina, karbachol) – ułatwiają odpływ cieczy wodnistej poprzez skurcz ciała rzęskowego, napięcie ostrogi twardówkowej i pociąganie beleczkowania, redukują IOP o 20-25%; o działaniu pośrednim (np. bromek demekarium, ekotiopatu, czy fluorofosforan diizopropylu) – redukują IOP o 15-25%; ⊗ leki osmotyczne: doustne (np. glicerol, izosorbid, alkohol) – odwadniają i redukują objętość ciała szklстого, powodują przesunięcie ku tyłowi przepony tęczówkowo-soczewkowej ze zwiększeniem głębokości komory przedniej, redukują IOP o 20-25%); dożylnie (np. mannitol, mocznik) – działają identycznie, redukują IOP o 15-25%. <p>Przy uzyskaniu ciśnienia docelowego, dobrej tolerancji terapii przez chorego i stałej kontroli lekarskiej, leczenie początkowe może pozostać niezmienione, ale chory musi być pod stałą kontrolą [I, D]. Natomiast jeżeli początkowa terapia jest nieefektywna, lek jest źle tolerowany lub nie uzyskano ciśnienia docelowego należy zmienić lek na inny, a nie dodawać drugi preparat [II, D]. Przy stosowaniu analogu prostaglandyn wskazana jest zamiana na inny analog lub inną grupę leków [II, D]. Inną opcją terapeutyczną jest leczenie laserowe [I, A].</p> <p>Drugi lek należy dodać w przypadku, gdy lek jest dobrze tolerowany i obniża IOP, ale nie pozwala osiągnąć docelowego IOP [II, D]. Przy wyborze leku powinno kierować się addycyjną skutecznością, częstotliwością dawkowania, koszty leczenia i bezpieczeństwo. Wskazane jest łączenie ze sobą leków o różnych mechanizmach działania [II, D]. Terapia skojarzona lekami z różnych grup ma lepsze działanie obniżające IOP niż każdy z czynników stosowany osobno [I, A], jednakże zwiększa ekspozycję na konserwanty oraz może zmniejszać skuteczność z powodu wypłukiwania pierwszego leku przez drugi. Z tego powodu preferowane jest stosowanie preparatu złożonego zamiast dwóch oddzielnych leków [I, B]. Podobna skuteczność jest uzyskiwana przy stosowaniu preparatu złożonego i dwóch tych samych leków oddzielnie, w niektórych przypadkach mogą być widoczne niewielkie różnice w skuteczności obniżania IOP. Na czas wydania wytycznych, wszystkie preparaty złożone w Europie zawierały β-blokery. Leki te mogą wywoływać ogólnoustrojowe działania niepożądane, szczególnie u chorych z poważnymi chorobami serca i płuc.</p> <p>Terapia skojarzona, polegająca zarówno na stosowaniu preparatów złożonych, jak i wielu leków oddzielnie, nie jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu [II, D].</p> | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|---|--|
| | <p>Jednak w niektórych przypadkach, takich jak jaskra zaawansowana czy bardzo wysokie IOP, osiągnięcie pożądanej redukcji IOP może być niemożliwe przy stosowaniu tylko jednego leku. Dlatego mimo że standardy postępowania się nie zmieniają, czas pomiędzy kolejnymi terapeutycznymi krokami może się skrócić. Terapia skojarzona, czy to preparatami złożonymi, czy lekami stosowanymi oddzielnie, może zostać wdrożona znacznie szybciej lub nawet natychmiastowo [II, D]. Jeśli terapia skojarzona jest nieskuteczna, można spróbować zamienić drugi lek na inny lub dodać trzeci. Należy także rozważyć leczenie laserowe oraz chirurgiczne [II, D].</p> <p>Współpraca chorego, opisywana jako dokładne stosowanie się do zaleceń lekarza i wytrwałość w stosowaniu przepisanych leków, jest konieczna do uzyskania efektywnego obniżenia IOP i zahamowania progresji jaskry. Żaden lek nie będzie działał, jeśli nie będzie stosowany.</p> <p>Leki generyczne mogą się różnić od leków oryginalnych, dlatego przy zmianie leku na lek generyczny konieczne może być dokładniejsze monitorowanie chorego [I, D].</p> <p>Wytyczne leczenie nadciśnienia ocznego</p> <p>Profilaktyczne leczenie obniżające IOP należy przedyskutować z wybranymi chorymi w przypadku obecności czynników ryzyka. Umiarkowane podwyższenie IOP nie jest wystarczającym uzasadnieniem dla rozpoczęcia leczenia (farmakoterapii), ale należy je rozważyć w przypadku chorych z wartościami IOP dużo powyżej 20 mm Hg, nawet jeśli brak czynników ryzyka. Należy indywidualnie oceniać każdego chorego przed podjęciem decyzji o ewentualnym leczeniu lub jego braku [I, D].</p> <p>Wytyczne leczenie jaskry wtórnej otwartego kąta</p> <p><u>Jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji (zespołu rzekomego złuszczenia)</u></p> <p>Leczenie obejmuje obniżanie IOP wszystkimi lekami, wykorzystanie laserowej trabekuloplastyki oraz zabiegów filtrujących stosowanych w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. Aby osiągnąć docelowe wartości IOP, zwykle konieczne jest stosowanie większej liczby leków niż w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. Z powodu wysokich wahań dobowego IOP, aby oszacować wartości IOP bez leczenia oraz wartości IOP w trakcie leczenia, konieczne są częste pomiary. Gdy mamy do czynienia z jednostronną jaskrą pseudoeksfoliacyjną, drugie oko musi być także pod ścisłą kontrolą, ponieważ istnieje wysokie prawdopodobieństwo rozwoju jaskry w oku towarzyszącym.</p> <p><u>Jaskra barwnikowa</u></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia jaskry barwnikowej są takie same jak w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. Pilokarpina nie jest już preferowanym lekiem, ale w przypadku jej zastosowania powinno się sprawdzić obwodową siatkówkę pod kątem przedarć [II, D].</p> <p><u>Jaskra otwartego kąta związana z patologią soczewki</u></p> <p>Usunięcie soczewki lub fragmentów soczewki poprzedzone leczeniem przeciwzapalnym, witrektomia jeśli konieczna.</p> <p><u>Jaskra związana z krwotokiem śródgałkowym</u></p> | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|--|--|
| | <p>Stosuje się miejscowe i ogólne leki obniżające IOP [I, D]. U chorych z hemoglobinopatią sierpowatokrwinkową zaleca się unikanie inhibitorów anhidrazy węglanowej oraz leków hiperosmotycznych. Zaleca się leczenie zachowawcze, odpoczynek, miejscowe cykloplegiki i steroidy w niepowikłanym krwawieniu do komory przedniej. Leki antyfibrynolityczne, takie jak kwas traneksamowy, mogą zmniejszyć prawdopodobieństwo ponownego krwawienia. Jakkolwiek nie jest jasne, czy opisywane interwencje wpływają na końcową ostrość wzroku.</p> <p><u>Jaskra w przebiegu zapalenia błony naczyniowej</u></p> <p>Zaleca się miejscowe i ogólne leki przeciwzapalne w zależności od podstawowej choroby. Miejscowe i ogólne leki obniżające IOP: tradycyjnie miejscowe β-blokery i inhibitory anhidrazy węglanowej jako leki pierwszego wyboru, analogi prostaglandyn są używane jako leki pierwszego rzutu u chorych z opanowanym zapaleniem błony naczyniowej. Są badania, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analogów prostaglandyn u chorych z jaskrą w przebiegu zapalenia błony naczyniowej [I, D].</p> | |
| ICO 2016 | <p>Wytyczne leczenia jaskry otwartego kąta</p> <p>Wybór leczenia jaskry otwartego kąta powinien być uzależniony od stopnia zaawansowania choroby. Przy jaskrze zdiagnozowanej we wczesnej fazie należy obniżyć IOP o $\geq 25\%$, stosując leczenie farmakologiczne lub trabekuloplastykę laserową. W jaskrze wykrytej w umiarkowanym/zaawansowanym stopniu powinno się obniżyć IOP o $\geq 25-50\%$ za pomocą leczenia farmakologicznego, trabekuloplastyki, trabekulektomii w połączeniu (lub bez) z mitomycyną C, implantu filtrującego (z ewentualnym usunięciem zaćmy i wszczepem śródgałkowym) lub cyklofotokoagulacji/krioterapii. W przypadku jaskry prawie dokonanej (opornej na leczenie) IOP powinno być obniżone o $\geq 25-50\%$ (w przypadku bólu) z zastosowaniem leczenia farmakologicznego i/lub cyklofotokoagulacji/krioterapii i rehabilitacji wzrokowej.</p> <p>Postępowanie medyczne w przypadku jaskry otwartego kąta zależy od reakcji chorego na leczenie, określenia progresji i stadium zaawansowania jaskry.</p> <p>Leki znieczulające: tetrakaina 0,5% i proksymetakina 0,5%.</p> <p>Leku diagnostyczne: fluoresceina 1% i tropikamid 0,5%.</p> <p>Środki zwężające źrenice: pilokarpina 2% lub 4%.</p> <p>Środki rozszerzające źrenicę: atropina 0,1, 0,5 lub 1% homatropina lub cyklopentolat.</p> <p>Leki przeciwzapalne: prednizolon 0,5% lub 1%.</p> <p>Leki stosowane w zakażeniach: ofloksycyna 0,3%, gentamycyna 0,3% lub azytromycyna 1,5%.</p> <p>Środki obniżające IOP (miejscowe): latanoprost 50 ug/ml, tymolol 0,25% lub 0,5%. Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach): analogi prostaglandyn, inne beta blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, alfa agoniści, preparaty złożone.</p> | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|---|--|
| | <p>Środki obniżające IOP (układowe): acetazolamid doustnie lub dożylnie, mannitol dożylnie 10% lub 20%. Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach): metazolamid, glicerol.</p> <p>Wzrost ciśnienia śródgałkowego, postępujące uszkodzenie nerwu wzrokowego lub postępująca utrata pola widzenia, sygnalizują potrzebę dodatkowej interwencji farmakologicznej lub chirurgicznej, tak aby zapobiec utracie wzroku.</p> | |
| Zabiegi laserowe | | |
| PTO 2017 | <p>Trabekuloplastyka laserowa ma na celu poprawę odpływu cieczy wodnistej drogą konwencjonalną. Potencjalna metoda pierwszego rzutu (w przypadku bardzo zaawansowanej jaskry, bardzo wysokiego ciśnienia śródgałkowego, przewidywanego braku współpracy chorego w zakresie stosowania kropli lub nietolerancji leków miejscowych) lub alternatywa dla dodatkowych leków przeciwjaskrowych.</p> <p>Niezalecana u chorych z jaskrą pierwotną młodzieńczą ze względu na słaby i krótkotrwały efekt obniżenia ciśnienia śródgałkowego (IOP).</p> <p>Wskazaniami do zabiegu są: jaskra pierwotna otwartego kąta, jaskra wtórna pseudoeksfoliacyjna, jaskra wtórna barwnikowa, jaskra normalnego ciśnienia, jaskra po operacji zaćmy.</p> <p>Stosuje się: trabekuloplastykę laserem argonowym, selektywną trabekuloplastykę laserową, mikropulsacyjną trabekuloplastykę laserową, laser ekscimerowy oraz laserową goniopunkturę laserem Nd:YAG⁵.</p> <p>Selektywna trabekuloplastyka laserowa może być stosowana jako zabieg pierwszego rzutu w świeżo zdiagnozowanej jaskrze, zamiast zastosowania leczenia zachowawczego.</p> <p>Irydotomia laserem YAG lub argonowym wykonywana jest jako zabieg profilaktyczny, leczniczy lub diagnostyczny. Wskazaniami leczniczymi są: jaskra pierwotna zamykającego się kąta, pierwotne zamknięcie kąta, przewlekłe zamykanie się kąta, jaskra wtórna zamkniętego kąta z blokiem źrenicznym (fakomorficza, <i>iris bombe</i>). Powikłaniami zabiegu są m. in.: wzrost IOP (u 1/3 chorych), odczyn zapalny, podwójne widzenie oraz krwawienie z naczyń tęczówki.</p> <p>Obwodowa irydoplastyka laserowa to zabieg wykonywany u chorych na jaskrę zamkniętego kąta związaną z konfiguracją/zespołem <i>iris plateau</i> oraz jaskrą zamkniętego kąta pomimo drożnych irydotomii laserowych. Celem zabiegu jest otwarcie kąta przesączania i obkurczenie się obwodowej tęczówki.</p> <p>Zabiegi cyklodestrukcyjne (cyklokrioterapia, przektwardówkowa cyklofotokoagulacja laserem diodowym 810 nm oraz endoskopowa cyklofotokoagulacja laserem diodowym 810 nm) są wykonywane w celu zmniejszenia produkcji cieczy</p> | <p>Terapie stosowane w ramach leczenia jaskry zawarte są m.in. w katalogu 1a, grupy JGP: B11, B72-B74.</p> |

⁵ ang. *neodymium: yttrium aluminum garnet* – laser neodymowo-yagowy

| Organizacja i rok wydania wtycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|-------------------------------------|---|--|
| | <p>wodnistej. Wskazaniami do zabiegu są: jaskra pierwotna i wtórna otwartego kąta, jaskra pierwotna i wtórna zamkniętego kąta, jaskra dokonana. Powikłaniami zabiegów są m.in.: odczyn zapalny, zaćma, wzrost IOP, pogorszenie ostrości widzenia.</p> | |
| <p>AAO 2016</p> | <p>Trabekuloplastyka laserowa może być stosowana na początku terapii u niektórych chorych lub jako alternatywa u chorych z wysokim ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych dot. leczenia farmakologicznego z powodu kosztów terapii, problemów z pamięcią, trudnościami z dozowaniem lub nietolerancją leku. [dyskrecjonalna rekomendacja, I+, dobra jakość]. Trabekuloplastyka laserowa obniża IOP poprzez poprawę odpływu cieczy wodnistej i może zostać przeprowadzona laserem argonowym, diodowym, czy laserem Nd:YAG.</p> <p>W przypadku pierwszorazowego zastosowania trabekuloplastyki z zastosowaniem lasera argonowego (długość fali sięga 488 nm), osiągnięto znaczące obniżenie IOP u więcej niż 75% chorych wcześniej niepoddanych operacji. Od czasu opublikowania pierwszych badań dot. lasera argonowego, terapia z jego zastosowaniem została w większości zastąpiona przez laser diodowy, o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie. W przypadku chorych początkowo leczonych laserem argonowym wymagana ilość leków stosowanych w celu kontroli jaskry często ulega redukcji. Po wcześniejszym zastosowaniu dla pełnego obwodu kąta komory przedniej, powtórzenie trabekuloplastyki z zastosowaniem lasera argonowego wykazuje niższą skuteczność niż początkowa terapia w przypadku oczu, dla których nie uzyskano redukcji IOP przez co najmniej rok od pierwszego zabiegu z użyciem lasera. W porównaniu z pierwotną trabekuloplastyką laserową, powtórny zabieg trabekuloplastyki laserem argonowym może prowadzić do zwiększenia ryzyka komplikacji takiego jak zwiększenie IOP.</p> <p>Selektywna trabekuloplastyka laserowa wykorzystuje laser Nd:YAG (532 nm), który dostarcza mniej energii i jest selektywnie absorbowany przez pigmentowane komórki w siateczce beleczkowej. W związku z tym ten typ leczenia powoduje mniejsze uszkodzenia termiczne niż trabekuloplastyka laserem argonowym. Jednak badania sugerują, że skuteczność tego zabiegu nie odbiega od terapii z zastosowaniem lasera argonowego, czy leczenia farmakologicznego analogami prostaglandyn. Wzrosty IOP zauważono w od 4,5 do 27% oczu poddanych terapii selektywnej trabekuloplastyki laserowej, co daje podobny wynik jak w przypadku zastosowania trabekuloplastyki laserem argonowym.</p> | |
| <p>EGS 2016</p> | <p>Wskazaniami do zabiegu trabekuloplastyki laserowej są: obniżenie IOP w jaskrze pierwotnej otwartego kąta, pseudeksfoliacyjnej, barwinkowej oraz nadciśnieniu ocznym wysokiego ryzyka. Zabieg może być leczeniem początkowym lub zastosowany w przypadku braku kontroli IOP za pomocą leków (np. w sytuacji braku skuteczności, złej tolerancji leków, braku współpracy).</p> <p>Irydotomia laserowa jest wskazana w przypadku podejrzanego lub istotnego klinicznie bloku źrenicznego oraz w prewencji ostrego lub przewlekłego zamknięcia kąta przesączania [I, C].</p> <p>Irydoplastyka laserowa jest wskazana w zespole płaskiej tęczówki, potwierdzonym drożną irydotomią. Celem tego zabiegu jest poszerzenie dostępu do zachyłka kąta przesączania po irydotomii, w celu zmniejszenia ryzyka postępowania zrostowego zamknięcia kąta przesączania [II, D]. Najczęściej używa się do tego lasera argonowego, diodowego (810 nm) i lasera Nd:YAG o zdwojonej częstotliwości (532 nm). Przed zabiegiem należy zastosować pilokarpinę, a później postępować</p> | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|---|--|
| | <p>tak jak przed zabiegiem laserowej trabekuloplastyki [II, D]. Przeciwwskazania do zabiegu to: płytka przednia komora lub rozległe przednie obwodowe zrosty [I, D].</p> <p>Cyklofotokoagulacja jest wskazana w przypadku niepowodzenia po zabiegach filtrujących lub wszczepieniu sztucznych zastawek filtrujących albo gdy takie zabiegi są niemożliwe do wykonania. Jako alternatywa dla urządzeń drenujących [II, D]. Wykorzystuje się do tego laser diodowy (810 nm) lub laser argonowy. Ze względu na sposób aplikacji zabieg ten można podzielić na: przetwardówkowy, endoskopowy i przezręczny. Przetwardówkowa cyklofotokoagulacja: ze względu na najmniejsze prawdopodobieństwo wywołania działań niepożądanych (w porównaniu z innymi cyklodestrukcyjnymi zabiegami) zabiegiem cyklodestrukcyjnym z wyboru jest cyklofotokoagulacja laserem diodowym przy użyciu sondy G. Cyklodestrukcja ultradźwiękami: wykazano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ultradźwięków o wysokiej częstotliwości w redukcji IOP u chorych z jaskrą oporną na leczenie.</p> <p>Wytyczne leczenia jaskry wtórnej otwartego kąta</p> <p><u>Jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji (zespołu rzekomego złuszczenia)</u></p> <p>Leczenie obejmuje obniżanie IOP wszystkimi lekami, wykorzystanie laserowej trabekuloplastyki oraz zabiegów filtrujących stosowanych w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. Zazwyczaj jaskra pseudoeksfoliacyjna dobrze odpowiada na laserową trabekuloplastykę.</p> <p><u>Jaskra barwnikowa</u></p> <p>Skuteczna jest laserowa trabekuloplastyka [I, C]. Jakkolwiek mocno pigmentowane utkanie beleczkowe nakazuje ustawienie niższej mocy lasera niż w innych przypadkach [I, D]. Z czasem, po początkowym spadku IOP, może dojść do jego ponownego wzrostu. Powtarzanie trabekuloplastyki laserem argonowym jest rzadko skuteczne. Nd:YAG LPI, może być zastosowana w celu zlikwidowania odwróconego bloku źrenicznego (jeśli jest obecny). Korzyść wynikająca z zastosowania LPI u chorych z zespołem rozproszenia barwnika i ocznym nadciśnieniem barwnikowym nie jest udowodniona. Zabiegi filtrujące są zazwyczaj tak samo skuteczne, jak w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. U młodych, krótkowzrocznych chorych występuje zwiększone ryzyko wystąpienia makulopatii w przebiegu hipotonii.</p> | |
| ICO 2016 | <p>Wybór leczenia jaskry otwartego kąta powinien być uzależniony od stopnia zaawansowania choroby. Przy jaskrze zdiagnozowanej we wczesnej fazie należy obniżyć IOP o $\geq 25\%$, stosując leczenie farmakologiczne lub trabekuloplastykę laserową. W jaskrze wykrytej w umiarkowanym/zaawansowanym stopniu powinno się obniżyć IOP o $\geq 25-50\%$ za pomocą leczenia farmakologicznego, trabekuloplastyki, trabekulektomii w połączeniu (lub bez) z mitomycyną C, implantu filtrującego (z ewentualnym usunięciem zaćmy i wszczepem śródgałkowym) lub cyklofotokoagulacji/krioterapii. W przypadku jaskry prawie dokonanej (opornej na leczenie) IOP powinno być obniżone o $\geq 25-50\%$ (w przypadku bólu) z zastosowaniem leczenia farmakologicznego i/lub cyklofotokoagulacji/krioterapii i rehabilitacji wzrokowej.</p> <p>Zabieg trabekuloplastyki laserowej w leczeniu jaskry wykonywany jest z zastosowaniem lasera argonowego zielonego, zielono-niebieskiego lub lasera diodowego. Wykonuje się także selektywną trabekuloplastykę laserową z zastosowaniem lasera Nd-Yag-Q-Switched o zdwojonej częstotliwości (532 nm). Oba te zabiegi różnią się m.in. wielkością ogniska, mocą,</p> | |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|---|--|
| | <p>miejszem aplikacji, typem soczewki oraz celem wykonania zabiegu: w trabekuloplastyce z wykorzystaniem lasera argonowego celem jest zblednięcie na granicy wybarwionej i niewybarwionej części beleczkowania, a w selektywnej trabekuloplastyce laserowej – tworzenie się pęcherzyków.</p> <p>Cyklofotokoagulacja w leczeniu jaskry, według zaleceń międzynarodowych wykonywana jest z zastosowaniem dwóch typów lasera: przetwardówkowego lasera Nd: YAG oraz przetwardówkowego lasera diodowego. Oba typy zabiegów różnią się mocą oraz czasem ekspozycji. Parametry takie jak: miejsce aplikacji, sposób aplikacji, obszar poddany leczeniu, liczba ogniska lasera, czy liczba sesji jest taka sama dla obu typów laserów.</p> | |
| Leczenie operacyjne | | |
| AAO 2016 | <p>Trabekulektomia jest wskazana, gdy leczenie farmakologiczne i zabiegi laserowe są niewystarczające do kontroli choroby. W niektórych przypadkach może być stosowana jak terapia początkowa [silna rekomendacja, I+, dobra jakość]. Implanty drenujące dawniej stosowało się, gdy trabekulotomia okazała się nieskuteczna, dziś jej skuteczność i bezpieczeństwo są porównywalne do trabekulektomii. Wskazania dla stosowania implantów drenujących zostały rozszerzone. Są coraz częściej wykorzystywane np. w operacyjnym leczeniu jaskry.</p> <p>W razie konieczności stosuje się także liczne zabiegi operacyjne u tych samych chorych, operacje niepenetrujące (sklerektomia głęboka, wiskokanalostomia i kanaloastyka), mikroinwazyjne (operacje jaskry wykonywane <i>ab interno</i>, z zastosowaniem stentów), czy zabiegi cyklodestrukcyjne.</p> | |
| EGS 2016 | <p>Wskazania do leczenia operacyjnego różnią się zależnie od typu jaskry. Jego zastosowanie zależy od: [I,D]: docelowego IOP ustalonego dla danego chorego, przebiegu wcześniejszego leczenia (np. przebyte leczenie operacyjne, stosowane leki, stopień ubytku w polu widzenia), profilu ryzyka chorego (np. chory jednooczny, wykonywany zawód, wada wzroku), preferencji i doświadczenia operatora oraz od opinii chorego, jego oczekiwań i przewidywanego stopnia współpracy po zabiegu.</p> <p>Leczenie to powinno być rozważane, gdy farmakoterapia i zabiegi laserowe prawdopodobnie nie spowodują zatrzymania utraty wzroku w oku chorym na jaskrę [I, D]. Operacji nie należy traktować jako leczenia ostatniej szansy. Trabekulotomię, goniotomię lub zabiegi filtracyjne z wykorzystaniem antymetabolitów stosuje się w jaskrze pierwotnej wrodzonej, natomiast w jaskrze wtórnej zastosowanie mają zabiegi cyklodestrukcji lub sztuczne zastawki filtrujące. Głównym celem leczenia operacyjnego jest utrzymanie docelowego IOP bez konieczności stosowania leków, jednakże gdy wykonany zabieg wpływa na IOP w stopniu mniej zadowalającym, możliwe jest zastosowanie farmakoterapii.</p> <p>Wskazania do trabekulektomii obejmują [II,D]: przypadki, gdy inne metody terapii, takie jak leczenie farmakologiczne i zabiegi laserowe, są nieskuteczne; przypadki, gdy inne metody leczenia nie są wystarczająco dogodne (np. słaba współpraca chorego, działania niepożądane) lub gdy odpowiednie leczenie nie jest dostępne; przypadki, gdy docelowe IOP konieczne dla zatrzymania progresji choroby nie może być osiągnięte poprzez farmakoterapię i/lub zabiegi laserowe;</p> | <p>Terapie stosowane w ramach leczenia jaskry zawarte są m.in. w katalogu 1a, grupy JGP: B11, B72-B74.</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów] | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴] |
|--------------------------------------|---|--|
| | <p>przypadki, w których jaskra jest tak zaawansowana, a IOP tak wysokie w momencie rozpoznania, że zastosowanie innych metod leczenia prawdopodobnie byłoby nieskuteczne..</p> <p>Dodatkowo w razie potrzeby wykonywane są zabiegi trabekulotomii, czy niepenetrujące zabiegi przeciwjaskrowe (sklerektomia głęboka, wiskokanalostomia, kanaloplastyka).</p> <p>Wytyczne leczenia jaskry wtórnej otwartego kąta:</p> <p><u>Jaskra otwartego kąta związana z patologią soczewki</u></p> <p>Usunięcie soczewki lub fragmentów soczewki poprzedzone leczeniem przeciwzapalnym, witrektomia jeśli konieczna.</p> <p><u>Jaskra związana z krwotokiem śródgałkowym</u></p> <p>Wypłukanie przez paracentezę komory przedniej [II, D] i/lub witrektomia w celu usunięcia krwinek czerwonych z komory ciała szklistego, gdy IOP pozostaje wysokie i istnieje ryzyko nacieczenia krwią rogówki i/lub neuropatii nerwu wzrokowego [II, D].</p> <p><u>Jaskra w przebiegu zapalenia błony naczyniowej</u></p> <p>Zaleca się chirurgiczne zabiegi przeciwjaskrowe, rodzaj operacji zależny od typu choroby zapalnej, powinno się unikać trabekuloplastyki laserem argonowymi i selektywnej trabekuloplastyki laserowej [I, D].</p> | |
| ICO 2016 | <p>Wybór leczenia jaskry otwartego kąta powinien być uzależniony od stopnia zaawansowania choroby. Przy jaskrze zdiagnozowanej we wczesnej fazie należy obniżyć IOP o $\geq 25\%$, stosując leczenie farmakologiczne lub trabekuloplastykę laserową. W jaskrze wykrytej w umiarkowanym/zaawansowanym stopniu powinno się obniżyć IOP o $\geq 25-50\%$ za pomocą leczenia farmakologicznego, trabekuloplastyki, trabekulektomii w połączeniu (lub bez) z mitomycyną C, implantu filtrującego (z ewentualnym usunięciem zaćmy i wszczepem śródgałkowym) lub cyklofotokoagulacji/krioterapii. W przypadku jaskry prawie dokonanej (opornej na leczenie) IOP powinno być obniżone o $\geq 25-50\%$ (w przypadku bólu) z zastosowaniem leczenia farmakologicznego i/lub cyklofotokoagulacji/krioterapii i rehabilitacji wzrokowej.</p> | |

AAO 2016

Siła zaleceń (kluczowe rekomendacje dla opieki zdefiniowane przez system GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń))

Silna rekomendacja – kiedy pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad niepożądanymi efektami lub odwrotnie, niepożądane efekty wyraźnie przeważają nad pożądanymi;

Dyskrecjonalna rekomendacja – kiedy bilans jest mniej pewny – albo z powodu niskiej jakości dowodów, albo ponieważ dowody sugerują, że korzystne i niekorzystne wyniki są niemal równoważne.

Poziom dowodów (dla oceny pojedynczych badań zastosowano skalę opartą na zaleceniach SIGN (ang. *Scottish Intercollegiate Guideline Network* – Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych))

I++ – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT) lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu;

I+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o niskim ryzyku błędu;

I- – metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o wysokim ryzyku błędu;

II++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem zakłócenia lub błędu i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy;

II+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem zakłócenia lub błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy;

II- – badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem zakłócenia lub błędu i ze znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy;

III – badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków);

Jakość dowodów (zalecenia dotyczące opieki są formułowane na podstawie materiału dowodowego. Wskaźniki jakości materiału dowodowego są zdefiniowane przez system stopniowania jakości danych naukowych GRADE)

Dobra jakość – mało prawdopodobne, aby dalsze badania mogły zmienić pewność autorów wytycznych odnośnie oceny wyników;

Umiarkowana jakość – prawdopodobne, że dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność autorów wytycznych odnośnie oceny wyników i mogą zmienić tę ocenę;

Niewystarczająca jakość – wysoce prawdopodobne, że dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność autorów wytycznych odnośnie oceny wyników i mogą zmienić tę ocenę; każda ocena wyników jest bardzo niepewna.

EGS 2016

Siła zaleceń

I – silna (należy interpretować jako „zaleca się” albo „bardzo istotne w praktyce klinicznej”);

II – słaba (należy interpretować jako „sugeruje się” lub „mniej istotne w praktyce klinicznej”).

Poziom dowodów

A – wysoka (poparcie w wysokiej jakości badaniach z randomizacją);

B – umiarkowana;

C – niska (poparcie w badaniach obserwacyjnych);

D – bardzo niska (konsensus zespołu EGS).

3.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁶ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w celu obniżania podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

| Lek (substancja czynna) | Typ dokumentu, organ AOTMiT | Rok wydania |
|--|---------------------------------------|-------------|
| Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna) | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2016 |
| Ophtasiloxane® (Dimethicone) | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2013 |
| Azarga® (brinzolamidum + timololum) | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2013a |
| Taflotan® (tafluprost) | Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT | 2011 |
| Taflotan® (tafluprost) | Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT | 2009 |
| DuoTrav® (trawoprost + timolol) | Uchwała Rady Konsultacyjnej AOTMiT | 2008 |

Odnaleziono 6 dokumentów wydanych przez AOTMiT, dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania. Cztery rekomendacje były negatywne, dwie pozytywne warunkowo.

W 2016 roku Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dla produktu Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna) ze względu na brak dowodów wskazujących na wyższość produktu nad jego składowymi substancjami czynnymi stosowanymi oddzielnie oraz ze względu na wysoki koszt wspólny terapii ocenianym produktem. W roku 2013 negatywną rekomendację otrzymał produkt Ophtasiloxane® (Dimethicone). Powodem decyzji był brak dowodów na skuteczność produktu, brak jego rejestracji w Polsce oraz bardzo wąska grupa chorych, dla których Ophtasiloxane® (Dimethicone) jest sprowadzany na drodze importu celowego (chorzy z keratopatią oczną, będącą m.in. skutkiem zaawansowanej jaskry). W tym samym roku została wydana negatywna rekomendacja dotycząca produktu Azarga® (brinzolamidum + timololum). W uzasadnieniu podano, że przyczyną odmowy jest obecność na rynku refundowanych preparatów o tym samym działaniu (zarówno w postaci preparatu skojarzonego, jak i poszczególnych substancji czynnych). Taflotan® (tafluprost) dwukrotnie był poddawany ocenie Rady Konsultacyjnej AOTMiT. W roku 2009 otrzymał rekomendację negatywną ze względu na brak danych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa

⁶ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

stosowania. Dwa lata później, w roku 2011, produkt Taflotan® (tafluprost) otrzymał rekomendację pozytywną warunkowo. Rada Konsultacyjna AOTMiT uznała produkt za wyróżniający się ze względu na brak konserwantów stosowanych w pozostałych preparatach stosowanych w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i zaleciła finansowanie produktu Taflotan® (tafluprost) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych pod warunkiem znacznego obniżenia jego ceny. W 2008 roku rekomendację warunkowo pozytywną otrzymał preparat DuoTrav® (trawoprost + timolol). Rada Konsultacyjna AOTMiT wskazała na przewagę stosowania leków złożonych (do których należy oceniany produkt) nad leczeniem skojarzonym i zarekomendowała umieszczenie preparatu DuoTrav® (trawoprost + timolol) na wykazie leków refundowanych pod warunkiem, że limit refundacyjny będzie niższy niż aktualnie przyjęty dla prostaglandyn i prostanoidów stosowanych w kroplach do oczu.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|---|--|---------------------|--|--|
| <p>Simbrinza® (brynzolamid + brymonidyna)</p> | <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2016</p> | <p>Negatywna</p> | <p>Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: Obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP</p> | <p>Rekomendacja: "Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego - Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), krople do oczu, zawiesina, 10 mg + 2 mg/ml, 1 butelka z polietylenu o pojemności 8 ml zawierająca 5 ml roztworu, kod EAN 5909991142490, we wskazaniu obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP."</p> <p>Uzasadnienie: "Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoeconomicznych uważa, że niezasadne jest objęcie refundacją leku Simbrinza na wnioskowanych warunkach. Nie odnaleziono dowodów klinicznych wskazujących na dodatkowy efekt zdrowotny leku Simbrinza w porównaniu ze stosowaniem niezależnie jego składników, tj. brynzolamidu i brymonidyny. Wyniki analizy klinicznej posiadają liczne ograniczenia, obejmujące m.in. brak wyników dla populacji pacjentów zgodnej z intencją leczenia (<i>intention to treat</i>) oraz niespójność z wynikami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego. Brak jest również porównania z innymi technologiami alternatywnymi, np. terapią skojarzoną brynzolamidu lub brymonidyny z inną substancją, np. dorzolamidem. Analiza ekonomiczna wykazała, iż włączenie do grupy limitowej 212.2 jest z perspektywy wspólnej droższe niż stosowanie leczenia oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny; będzie się wiązać z mniejszymi kosztami po stronie płatnika publicznego, ale dodatkowym kosztem po stronie pacjenta. Z obliczeń Agencji wynika, że stosowanie leku Simbrinza w miejsce terapii oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny generuje dodatkowe koszty pacjenta. Refundacja w ramach nowej grupy limitowej również generuje dodatkowy koszt ponoszony przez pacjenta. Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest brak wiarygodnych oszacowań</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|------------------------------|--|---------------------|--|---|
| | | | | <p>liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia zostałaby zastosowana w przypadku jej refundacji. Analiza podstawowa opiera się na prognozach marketingowych, których wiarygodność trudno jest zweryfikować, a oszacowania wariantów skrajnych opierają się na trendach sprzedaży preparatów, których podobieństwo do technologii wnioskowanej jest ograniczone. Wskazują one na bardzo szeroki rozrzut wyników: w I roku refundacji wydatki NFZ mogą być mniejsze od wydatków scenariusza istniejącego o kwotę od 260 tys. zł do 5 mln zł w przypadku kwalifikacji do grupy limitowej 212.2, a w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej mogą być wyższe o kwotę od 18 tys. zł do 338 tys. zł. Wobec powyższego niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie rzeczywistych wydatków płatnika. Rekomendacje refundacyjne z innych krajów w uzasadnieniu przytaczają, że terapia lekiem Simbrinza nie generuje dodatkowych kosztów w porównaniu do leczenia pojedynczymi składnikami preparatu (Anglia) lub wręcz jest od niej tańsza (Kanada). Jedynie w rekomendacji duńskiej mowa jest o większych kosztach leczenia preparatem złożonym. Biorąc pod uwagę większość zagranicznych rekomendacji refundacyjnych oraz fakt, że nie odnotowano dodatkowego efektu zdrowotnego dla produktu leczniczego Simbrinza w porównaniu z niezależnym stosowaniem brynzolamidu i brymonidyny, jego finansowanie byłoby uzasadnione jedynie w przypadku, gdyby koszt leczenia ocenianą technologią dla pacjenta nie byłby wyższy od kosztów leczenia z zastosowaniem substancji wchodzących w jej skład stosowanych niezależnie.”</p> |
| Ophtasiloxane® (Dimethicone) | Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2013 | Negatywna/Pozytywna | Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: jaskra w zaawansowanym stadium* | <p>Rekomendacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ophtasiloxane (Dimethicone), krople do oczu we wskazaniu: jaskra w zaawansowanym stadium.” „Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ophtasiloxane (Dimethicone), krople do oczu we wskazaniu: keratopatia oczna”</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że we wskazaniu jaskra w zaawansowanym stadium brak jest dowodów na temat skuteczności stosowania produktu leczniczego Ophtasiloxane (Dimethicone), opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Nie są również dostępne żadne wytyczne kliniczne zalecające stosowanie Dimethicone w omawianych wskazaniach. Produkt</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|--|---|---------------------|---|--|
| | | | | <p>lecniczy Ophtasiloxane nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce i jest bardzo rzadko sprowadzany w imporcie docelowym – zaledwie dla kilku pacjentów rocznie, generując przy tym niewielkie wydatki dla płatnika publicznego. Jak pokazuje praktyka kliniczna w niewielkiej grupie pacjentów Dimethicone jest z powodzeniem stosowany w leczeniu pojedynczych przypadków keratopatii ocznej, między innymi będącej powikłaniem zaawansowanej jaskry, dlatego jedynie w takich przypadkach powinien być stosowany.”</p> |
| Azarga® (brinzolamidum + timololum) | Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2013a | Negatywna | Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: obniżanie ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP | <p>Rekomedacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Azarga (brinzolamidum+timololum), 10 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, we wskazaniu: obniżanie ciśnienia śródgałkowego (ang. <i>intraocular pressure</i>, IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP.”</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Azarga (brinzolamid + tymolol), 10 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina. Wyniki analizowanych materiałów nie wskazują na większą skuteczność wnioskowanej technologii niż technologii refundowanych dotychczas ze środków publicznych. Azarga jest lekiem złożonym, przy czym dostępny na rynku lek o takim samym mechanizmie działania oraz każda z czynnych składowych produktu Azarga występująca oddzielnie na rynku, są objęte refundacją.”</p> |
| Taflotan® (tafluprost) | Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT, 2011 | Pozytywna warunkowa | Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania | <p>Stanowisko: „Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, przy obecnym limicie cenowym dla prostaglandyn, tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny.”</p> <p>Uzasadnienie: „Efektywność kliniczna tafluprostu u chorych z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą z otwartym kątem przesączania jest porównywalna z efektywnością innych analogów prostaglandyn stosowanych w jaskrze. Leczenie jaskry polega na długotrwałym podawaniu do worka spojówkowego leków obniżających ciśnienie śródgałkowe. Taki sposób leczenia naraża spojówkę i śluzówki na długotrwały kontakt z konserwantem zawartym w produkcie leczniczym. Ponieważ wszystkie leki okulistyczne stosowane</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|--|--|----------------------------|---|---|
| | | | | <p>lokalnie w jaskrze zawierają konserwanty, rozwój nietolerancji na konserwanty bardzo utrudnia leczenie. Tafluprost jest jedynym preparatem niezawierającym konserwantu. Jego dostępność dla chorych nietolerujących konserwantów umożliwia dalsze leczenie jaskry. Jednakże wysoka cena leku, znacznie przewyższająca limit dla grupy analogów prostaglandyn, może stanowić barierę dla niektórych chorych.”</p> |
| <p>Taflotan® (tafluprost)</p> | <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT, 2009</p> | <p>Negatywna</p> | <p>Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego</p> | <p>Stanowisko: „Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego, w ramach wykazu leków refundowanych.”</p> <p>Uzasadnienie: „Tafluprost jest lekiem z grupy prostaglandyn stosowanych w leczeniu jaskry, wyróżniającym się brakiem konserwantu (chlorek benzalkonium). U około 1/10 osób otrzymujących krople do oczu zawierające benzalkonium występują działania niepożądane uniemożliwiające kontynuację leczenia, których najprawdopodobniej można uniknąć stosując preparaty bez konserwantu. Jednakże, obecnie nie ma opublikowanych w recenzowanych czasopismach przekonujących badań efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tafluprostu. Wobec tego nie ma możliwości wiarygodnej oceny tej technologii medycznej pod kątem zasadności jej finansowania ze środków publicznych.”</p> |
| <p>DuoTrav® (trawoprost + timolol)</p> | <p>Uchwała Rady Konsultacyjnej AOTMiT, 2008</p> | <p>Pozytywna warunkowa</p> | <p>Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym</p> | <p>Rekomendacja: „Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych z 30% odpłatnością leków złożonych stosowanych w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego zawierających prostaglandynę lub prostanoid znajdujący się obecnie na liście leków refundowanych i timolol, przy założeniu, że limit refundacyjny będzie niższy niż limit obecnie przyjęty dla prostaglandyn i prostanoidów stosowanych w kroplach do oczu.”</p> <p>Uzasadnienie: „Preparaty złożone stanowią użyteczną w praktyce klinicznej alternatywę dla leczenia skojarzonego β-blokerem (timololem) i analogiem prostaglandyny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej, a także w działaniach niepożądanych między preparatami złożonymi, a leczeniem skojarzonym. Ponadto po zastosowaniu leku złożonego zmniejszony jest efekt wypłukiwania, który występuje w przypadku podawania więcej niż jednego leku do oka. Stosując preparat</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Uzasadnienie |
|---------|--|---------------------|-----------|---|
| | | | | złożony, zmniejsza się częstość dawkowania, wprowadza się mniejszą ilość środków konserwujących i tym samym zapobiega się toksyczności wobec rogówki i spojówek. Wymienione korzyści uzasadniają finansowanie preparatów złożonych zawierających prostaglandynę lub prostanoid i tymolol ze środków publicznych.” |

*Opisywana rekomendacja dotyczy również keratopatii ocznej, która nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy

3.7.3. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania tafluprostu w leczeniu dorosłych chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji

| Lek | Organizacja | Rok wydania |
|------------|-------------|-------------|
| Tafluprost | PBAC | 2012 |
| | HAS | 2011 |
| | SMC | 2009 |

Wśród odnalezionych zagranicznych rekomendacji finansowych jedna była negatywna (HAS 2011) a dwie pozytywne (PBAC 2012, SMC 2009).

PBAC udzielił rekomendacji pozytywnej zaznaczając, że rekomenduje finansowanie TAF po cenie niższej niż LAT oraz że pielęgniarki nie mogą przepisywać tego leku. W uzasadnieniu wskazano, że nie uznano wniosku opartego na hipotezie *non-inferiority*. Z kolei SMC wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania TAF w populacji chorych ograniczonej do tych osób, które nie mogą stosować innych dostępnych na rynku analogów prostaglandyn ze względu na nadwrażliwość na BAK (ang. *benzalkonium chloride* – chlorek benzalkoniowy), będący konserwantem stosowanym w kroplach do oczu.

Przyczyną negatywnej rekomendacji wydanej przez HAS był brak wystarczających dowodów wykazujących przewagę tafluprostu bez środków konserwujących nad innymi dostępnymi na rynku lekami wykorzystywanymi do leczenia jaskry.

Szczegółową charakterystykę rekomendacji zagranicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania tafluprostu.

| Terapia | Organizacja ⁷ , rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Uzasadnienie |
|------------|---|---------------------|--|
| Tafluprost | PBAC 2012 | Pozytywna | Rekomendacja: PBAC rekomenduje finansowanie tafluprostu bez środka konserwującego po cenie poniżej LAT. Uzasadnienie: Nieprawidłowo przeprowadzona analiza ekonomiczna opierająca się na przewadze tafluprostu względem komparatora, która w opinii PBAC nie została wykazana. Wskazano również, że TAF nie może być przepisywany przez pielęgniarkę. |
| | HAS 2011 | Negatywna | Rekomendacja: HAS nie rekomenduje finansowania tafluprostu bez substancji konserwującej. Uzasadnienie: Zbyt mała ilość danych by ocenić, czy tafluprost bez konserwantu wpłynie na poprawę jakości życia osób chorych na jaskrę. Niewystarczająca ilość informacji na temat tolerancji preparatu i jego wpływu na stopień podporządkowania się zaleceniom lekarskim. |
| | SMC 2009 | Pozytywna | Rekomendacja: SMC rekomenduje finansowanie TAF w obniżaniu IOP u chorych na OAG i OH w monoterapii (u chorych, którzy mogą odnieść korzyść ze stosowania formuacji leku bez środków konserwujących, nie odpowiadają na terapię pierwszej linii lub którzy nie tolerują lub wykazują przeciwwskazania do zastosowania pierwszej linii leczenia) oraz w ramach terapii skojarzonej, jako terapia dodana do beta-blokerów. Finansowanie tafluprost zostało ograniczone do chorych, u których występuje brak tolerancji na inne aktualnie dostępne preparaty prostaglandyn ze względu na obecność nadwrażliwości na BAK. |

⁷ HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; SMC, ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków; PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych

| Terapia | Organizacja ⁷ , rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Uzasadnienie |
|---------|---|---------------------|---|
| | | | <p>Uzasadnienie: Wykazano, że TAF PF i TAF charakteryzują się porównywaną skutecznością w zakresie obniżania IOP. Profil bezpieczeństwa obydwu formułacji jest porównywalny. Wykazano, że TAF zawierający środek konserwujący jest nie gorszy w porównaniu do beta-blokera, jednak nie potwierdzono hipotezy <i>non-inferiority</i> w porównaniu z prostaglandyną. TAF jest jedynym produktem nie zawierającym środków konserwujących.</p> |

3.7.4. Konsensus ekspertów w sprawie zastosowania preparatu Taflotan® w leczeniu jaskry

W lutym 2015 roku odbyło się spotkanie polskich ekspertów w dziedzinie okulistyki, w trakcie którego wypracowano konsensus w sprawie stosowania preparatu Taflotan® (tafluprost) w formułacji bez środka konserwującego u chorych na jaskrę.

Tafluprost jest silnym i selektywnym antagonistą ludzkiego receptora prostaglandynowego (FP). Profil farmakologiczny leku jest analogiczny do profili innych prostaglandyn dostępnych na rynku.

Cechy produktu Taflotan® przemawiające za stosowaniem go jako leku pierwszego rzutu:

- ⊕ niższe niż w innych preparatach zawierających prostaglandyny stężenie substancji czynnej;
- ⊕ brak konserwantu oraz substancji toksycznych – zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza przekrwienia, będącego najczęstszą przyczyną zaprzestania stosowania terapii;
- ⊕ taka sama, jak w przypadku innych leków zawierających prostaglandyny, skuteczność w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego (zarówno w wersji bez konserwantu, jak i z nim);
- ⊕ niższe niż w przypadku latanoprostu dobowe fluktuacje wartości ciśnienia śródgałkowego;
- ⊕ redukcja dyskomfortu i zdarzeń niepożądanych wynikająca z braku konserwantu w preparacie, a co za tym idzie poprawa jakości życia chorych i większe prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń dotyczących terapii.

Ekspersi rekomendują stosowanie preparatu Taflotan® bez środków konserwujących jako leku pierwszego rzutu u osób chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania oraz nadciśnienie oczne, ze szczególnym uwzględnieniem chorych:

- ⊕ z objawami zaburzeń powierzchni oka;
- ⊕ z dysfunkcją gruczołów Meiboma;
- ⊕ młodszych, z długą perspektywą życia i leczenia;
- ⊕ aktywnych zawodowo;
- ⊕ nieleczonych wcześniej z powodu jaskry;
- ⊕ z objawami nietolerancji na środki konserwujące;
- ⊕ u których jest planowany zabieg chirurgiczny;

- ⊕ z towarzyszącą cukrzycą ze względu na ryzyko obrzęku płamki.

Wytyczne EGS podkreślają istotność ochrony oka u chorych na jaskrę. Badania wskazują, że u około 50% osób cierpiących na jaskrę stwierdza się zaburzenia powierzchni oka. Istnieją również doniesienia mówiące o negatywnym wpływie środków konserwujących zawartych w preparatach do oczu na powodzenie zabiegu trabekulektomii oraz operacji przetokowych [Konsensus 2015].

3.7.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych⁸. Celem badania było stwierdzenie czy chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania i jednocześnie normalnym ciśnieniem śródgałkowym stanowią w Polsce populację docelową kwalifikującą się do terapii prostaglandynami.



4. Interwencja – tafluprost

Charakterystyka tafluprostu została przedstawiona w oparciu o ChPL Taflotan®.

Produkt leczniczy Taflotan® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 19 grudnia 2008 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Santen Oy.

Produkt leczniczy Taflotan® dostępny jest w postaci kropli do oczu o zawartości tafluprostu wynoszącej 15 µg w 1 mililitrze (każdy pojemnik jednodawkowy o pojemności 0,3 ml zawiera 4,5 µg tafluprostu). Zgodnie z ChPL Taflotan® produkt nie zawiera środków konserwujących [ChPL Taflotan].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Taflotan®

| | |
|---|---|
| Kod ATC⁹ | S01EE05 (preparaty przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny). |
| Działanie leku | <p>Tafluprost to fluorowany analog prostaglandyny F2α. Czynny biologicznie metabolit tafluprostu – wolny kwas – to bardzo silny, wybiórczy antagonistą ludzkiego receptora prostaglandynowego FP. Tafluprost w takiej formie charakteryzuje się powinowactwem do receptora FP 12 razy większym w porównaniu do latanorostu. Badania dotyczące farmakodynamiki przeprowadzone na małpach wykazały, że tafluprost jest w stanie obniżyć ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo – twardówkową. Obniżanie ciśnienia rozpoczyna się pomiędzy 2 a 4 godziną po podaniu leku, najsilniejsze działanie występuje po około 12 godzinach po podaniu. Działanie leku utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.</p> <p>Głównym szlakiem przemian metabolicznych tafluprostu u człowieka, który był badany <i>in vitro</i>, jest hydroliza do farmakologicznie czynnego metabolitu, tafluprostu w postaci kwasu, który jest następnie metabolizowany na drodze glukuronidacji lub beta-oksydacji. Produkty beta-oksydacji, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor kwasu tafluprostu, które są nieczynne farmakologicznie, mogą ulec glukuronidacji lub hydroksylacji. Układ enzymów cytochromu P450 nie bierze udziału w metabolizmie wolnego kwasu. W oparciu o badania tkanki rogówkowej królików przy zastosowaniu oczyszczonych enzymów stwierdzono, że esterazą odpowiedzialną za hydrolizę estru do kwasu tafluprostu jest esteraza karboksylowa. W hydrolizie może uczestniczyć również butylocholinoesteraza, ale nie uczestniczy w niej acetylocholinoesteraza.</p> |
| Zarejestrowane wskazanie | <p>Produkt leczniczy Taflotan® jest zarejestrowany u dorosłych w wieku ≥ 18 lat we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.</p> <p>Produkt leczniczy Taflotan® jest zalecany do stosowania w monoterapii u chorych, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mogą odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego; • niewystarczająco reagują na leczenie pierwszego rzutu; • nie tolerują lub nie mogą stosować leczenia pierwszego rzutu z uwagi na przeciwwskazania. <p>Taflotan® może być również stosowany jako leczenie wspomagające do terapii beta-adrenolitykami.</p> |
| Dawkowanie i sposób przyjmowania | <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecane dawkowanie leku Taflotan® to jedna kropla dziennie do worka spojówkowego chorego oka (lub oczu). Nie należy przekraczać zalecanej dawki, gdyż może się to wiązać z osłabieniem działania obniżającego ciśnienie śródgałkowe.</p> <p>Lek nadaje się do jednorazowego użytku (objętość pojemnika wystarcza do zakroplenia obu oczu), pozostałą część preparatu należy wyrzucić.</p> <p><u>Stosowanie u chorych w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawki leku u chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Stosowanie w populacji pediatrycznej</u></p> <p>Brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności tafluprostu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.</p> <p><u>Stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby</u></p> |

⁹klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

| | |
|--|--|
| | <p>Ze względu na brak badań dotyczących stosowania tafluprostu u chorych z zaburzeniami pracy nerek i (lub) wątroby zaleca się ostrożność przy leczeniu tej grupy chorych produktem leczniczym Taflotan®.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>W celu minimalizacji ryzyka ściemnienia skóry powiek zaleca się usuwanie pozostałego na skórze nadmiaru roztworu. Aby zmniejszyć wchłanianie do ustroju produktu leczniczego podawanego do oka zaleca się chwilowe zablokowanie kanalika nosowo-łzowego lub przymknięcie powiek po podaniu preparatu do worka spojówkowego.</p> <p>Jeżeli poza lekiem Taflotan® stosowany jest inny miejscowo działający lek okulistyczny, zaleca się zachowanie co najmniej 5-minutowej przerwy pomiędzy podaniem obu preparatów.</p> |
| <p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p> | <p>Dostępna w aptece po przepisaniu leku na receptę przez lekarza specjalistę.</p> |
| <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p> | <p>Nie określono kompetencji niezbędnych do zastosowania produktu leczniczego Taflotan®.</p> |
| <p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p> | <p>Chory, który rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego Taflotan® powinien zostać poinformowany o możliwości wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powiek i nasileniu zabarwienia tęczówki (szczególnie u osób z mieszaną barwą tęczówki). Zmiany te mogą być trwałe i powodować widoczne różnice w wyglądzie obu oczu, zwłaszcza, jeśli leczeniu poddane jest tylko jedno oko.</p> <p>Brak jest informacji na temat skuteczności leczenia tafluprostem jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym lub zamykającym się kątem przesączania i jaskry wrodzonej. Doświadczenie w stosowaniu tafluprostu u chorych na jaskrę barwnikową, torebkową lub bezsoczewkowatość jest niewielkie.</p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności przy stosowaniu tafluprostu u osób z bezsoczewkowatością, bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki lub po wszczepieniu soczewki przedniokomorowej, u chorych z grupy ryzyka rozwoju torbielowatego obrzęku płamki żółtej lub zapalenia tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka.</p> <p>Brak jest informacji na temat stosowania tafluprostu u chorych z ciężką astmą. Leczenie tej grupy chorych należy prowadzić z ostrożnością.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym/metody zapobiegania ciąży</u></p> <p>Lek Taflotan® nie może być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym lub zdolnych do zajścia w ciążę o ile nie stosują one skutecznej metody zapobiegania ciąży.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tafluprostu u ciężarnych kobiet. Preparat może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu/novorodka. Z tego powodu nie wolno stosować leku Taflotan® w okresie ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Brak jest danych na temat przenikania tafluprostu do mleka kobiet. Badania na szczurach udowodniły, że metabolity tafluprostu przenikają do mleka. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Taflotan® przez kobiety karmiące piersią.</p> <p>Tafluprost nie ma żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podobnie jak po podaniu innych leków do oczu, po zakropleniu może przejściowo wystąpić niewyraźne widzenie. Należy wtedy odczekać do momentu powrotu ostrości widzenia zanim przystąpi się do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.</p> |
| <p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p> | <p>Do głównych działań niepożądanych leku należą: ból głowy (R51), świąd oczu (L29.8), podrażnienie oczu*, ból oczu (H57.1), przekrwienie spojówek/oka (H11.43), zmiany dotyczące rzęs (zwiększenie długości, grubości i ilości rzęs)*,</p> |

| | |
|---|--|
| Finansowanie ze środków publicznych w Polsce | <p>suchość oczu (H04.1), uczucie obecności ciała obcego w oczach*, zmiana barwy rzęs*, rumień powiek*, powierzchniowe punkcikowe zapalenie rogówki (H16.1), światłowstręt (H53.1), nadmierne łzawienie*, niewyraźne widzenie (H53.8), zmniejszenie ostrości wzroku (H53.8) oraz nasilone zabarwienie tęczówki*.</p> <p>Produkt leczniczy Taflotan® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p> |
|---|--|

*dla wymienionych działań niepożądanych nie odnaleziono adekwatnych kodów ICD10¹⁰

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Taflotan®*

¹⁰ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*

5. Komparatory

W *Wytycznych AOTMiT* zaleca się, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy o refundacji*, w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z zaleceniami klinicznymi dotyczącymi terapii chorych na jaskrę i nadciśnienie oczne, leczenie prowadzi się z zastosowaniem farmakoterapii, laseroterapii i leczenia operacyjnego.

Ze względu na fakt, iż leczenie operacyjne przeznaczone jest dla chorych, u których leczenie farmakologiczne i zabiegi laserowe są niewystarczające do kontroli choroby, nie będzie ono stanowiło alternatywy dla farmakoterapii z zastosowaniem tafluprostu.

Z kolei laseroterapia może stanowić leczenie pierwszego wyboru, jednak tylko w przypadku choroby o wysokim stopniu zaawansowania, z bardzo wysokim ciśnieniem śródgałkowym oraz w sytuacji, kiedy przewiduje się, że chory nie będzie stosował się do zaleceń terapeutycznych. Laseroterapia jest wskazywana w wytycznych jako alternatywa tylko w przypadku farmakoterapii z zastosowaniem dodatkowych leków przeciwjaskrowych. Na tej podstawie można wnioskować, iż laseroterapia nie stanowi komparatora dla terapii tafluprostem.

W ramach farmakoterapii wytyczne dopuszczają zastosowanie grup leków takich jak prostaglandyny/prostamidy, beta-blokery, alfa2-agoniści czy inhibitory anhidrazy węglanowej. Należy uznać, że potencjalnie leki te mogą stanowić komparatory dla tafluprostu. Zgodnie jednak z zapisami wytycznych, ze względu na wysoką skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygodę stosowania (1 raz na dobę) w porównaniu do leków z pozostałych wyżej wymienionych grup, najczęściej stosowaną grupą leków są prostaglandyny/prostamidy. Aktualnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są latanoprost, bimatoprost oraz trawoprost.

Biorąc pod uwagę dane przedstawione w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, jak również na podstawie wyników badania ankietowego stwierdzono, że komparatorami dla leku Taflotan® w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną i refundowanymi w Polsce, są:

- ⊕ **latanoprost;**
- ⊕ **trawoprost;**
- ⊕ **bimatoprost.**

5.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji uznanych za komparatory dla leku Taflotan® w analizowanym wskazaniu, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce.

Tabela 5.

Charakterystyka substancji czynnych uznanych jako komparatory dla produktu leczniczego Taflotan® w analizowanym wskazaniu (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomem odpłatności)

| Komparator | Xalatan® (latanoprost) | Travatan® (trawoprost) | Lumigan® (bimatoprost) |
|---|---|---|--|
| Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC | Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne Kod ATC: S01EE01 | Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę – pochodne prostaglandyny Kod ATC: S01EE04 | Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, analogi prostaglandyn Kod ATC: S01EE03. |
| Data dopuszczenia do obrotu, Podmiot odpowiedzialny | Data dopuszczenia do obrotu: 20 kwietnia 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG | Data dopuszczenia do obrotu: 27 listopada 2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Alcon Laboratories (UK) Ltd. | Data dopuszczenia do obrotu: 8 marca 2002 r. Podmiot odpowiedzialny: Allergan Pharmaceuticals Ireland |
| Działanie leku | Substancja czynna produktu leczniczego Xalatan®, latanoprost jest analogiem prostaglandyny F2α, selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP obniżającym ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. U ludzi obniżenie ciśnienia śródgałkowego występuje po około 3 do 4 godzinach od podania, a maksymalna skuteczność osiągnana jest po 8 do 12 godzinach. Obniżone ciśnienie śródgałkowe utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny. | Substancja czynna produktu leczniczego Travatan®, trawoprost jest analogiem prostaglandyny F2α, pełnym agonistą o dużej wybiórczości i powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP. Trawoprost obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej przez beleczkowanie kąta przesączania i przez drogi naczyniówkowo-twardówkowe. Obniżenie ciśnienia śródgałkowego rozpoczyna się po około 2 godzinach od podania, a najsilniejsze działanie występuje po 12 godzinach. Znaczne obniżenie ciśnienia śródgałkowego może utrzymywać się przez ponad 24 godziny po zastosowaniu pojedynczej dawki. | Bimatoprost jest silnym środkiem obniżającym ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny F2α, który nie działa przez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wybiórczo naśladuje działanie substancji zwanych prostamidami. Jednak dotychczas nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów. Bimatoprost obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i nasila odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową. Obniżanie ciśnienia śródgałkowego zaczyna się około 4 godzin po pierwszym podaniu leku, a maksymalne działanie osiągnane jest w ciągu około 8 do 12 godzin. Działanie utrzymuje się przez przynajmniej 24 godziny od podania. |
| Zarejestrowane wskazanie | Produkt leczniczy Xalatan® jest zarejestrowany w następujących | Produkt leczniczy Travatan® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach | Produkt leczniczy Lumigan® jest zarejestrowany w następujących |

| Komparator | Xalatan® (latanoprost) | Travatan® (trawoprost) | Lumigan® (bimatoprost) |
|-------------------------------------|---|---|--|
| | <p>wskazaniach: obniżanie ciśnienia śródgałkowego u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ jaskrą otwartego kąta; ⊕ nadciśnieniem śródgałkowym. | <p>u osób dorosłych – obniżanie ciśnienia śródgałkowego u osób z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nadciśnieniem ocznym; ⊕ jaskrą z otwartym kątem przesączania. <p>Produkt leczniczy Travatan® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat: obniżanie ciśnienia śródgałkowego u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nadciśnieniem ocznym; ⊕ jaskrą dziecięcą. | <p>wskazaniach: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ przewlekłą jaskrą otwartego kąta; ⊕ nadciśnieniem ocznym. <p>Lek Lumigan® stosuje się w monoterapii lub jako leczenie wspomagające podczas stosowania beta-blokerów.</p> |
| Dawkowanie i sposób przyjmowania | <p>Zaleca się podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu, objętych procesem chorobowym, jeden raz na dobę. Optymalny efekt uzyskuje się podając produkt leczniczy Xalatan® wieczorem.</p> <p>Nie należy podawać leku Xalatan® częściej niż raz na dobę, ponieważ stwierdzono, że częstsze podawanie zmniejsza działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe.</p> | <p>Zaleca się podawanie 1 kropli produktu leczniczego Travatan® do worka spojówkowego chorego oka (oczu) raz na dobę, wieczorem.</p> <p>Jeżeli chory stosuje więcej niż jeden miejscowo działający produkt leczniczy do oczu, to każdy z produktów należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy.</p> | <p>Zaleca się podawanie jednej kropli produktu leczniczego Lumigan® do zajętego oka (oczu) raz na dobę, wieczorem. Nie należy przekraczać zalecanej dawki, gdyż częstsze podawanie może zmniejszać działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe.</p> <p>Jeżeli chory stosuje więcej niż jeden miejscowo działający produkt leczniczy do oczu, to każdy z produktów należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy.</p> |
| Działania niepożądane ¹¹ | <p>Do głównych działań niepożądanych należą: zwiększenie pigmentacji łąeczkówki*, łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek (H11.43), podrażnienie oka* (uczucie pieczenia, chropowatości, swędzenia, klucia i wrażenie obecności ciała obcego w oku), zmiany dotyczące rzęs i włosów pierwotnych na powiekach* (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie i zwiększenie ilości), punkcikowate</p> | <p>Do głównych działań niepożądanych należą: przekrwienie gałki ocznej (H11.43), nadmierne zabarwienie łąeczkówki*, ból oka (H57.1), uczucie dyskomfortu w oku*, suchość oka (H04.1), świąd oka (L29.8), podrażnienie oka*.</p> | <p>Do głównych działań niepożądanych należą: ból głowy (R51), nastrzyknięcie spojówek*, świąd oka (L29.8), nadmierny wzrost rzęs*, powierzchniowe punktowe zapalenie rogówki (H16.1), nadżerka rogówki*, uczucie pieczenia w oku*, podrażnienie oczu*, alergiczne zapalenie spojówek (H10.5), zapalenie brzegów powiek (H10.5), pogorszenie ostrości widzenia (H53.8),</p> |

¹¹ Przedstawiono działania niepożądane występujące bardzo często i często przypisując im odpowiednie kody ICD-10

| Komparator | Xalatan® (latanoprost) | Travatan® (trawoprost) | Lumigan® (bimatoprost) |
|--|--|--|--|
| | zapalenie rogówki (w większości bezobjawowe) (H16.1), zapalenie powiek (H01.9), ból oka (H57.1) światłowstręt (H53.1), zapalenie spojówek (H10.8). | | astenopia (H53.1), obrzęk spojówki*, uczucie obecności ciała obcego*, uczucie suchości oka (H04.1), ból oka (H57.1), światłowstręt (H53.1), łzawienie*, wydzielina z oka*, wzmożona hiperpigmentacja tęczówki*, nadciśnienie tętnicze (I15), zaczerwienie powiek*, świąd powiek*, hiperpigmentacja skóry wokół oczodołów*, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych*. |
| Finansowanie ze środków publicznych w Polsce | W ramach wykazu A i wykazu D. Zakres wskazań objętych refundacją: jaskra. Poziom odpłatności: ryczałt | W ramach wykazu A i wykazu D. Zakres wskazań objętych refundacją: jaskra. Poziom odpłatności: ryczałt | W ramach wykazu A i wykazu D. Zakres wskazań objętych refundacją: jaskra Poziom odpłatności: ryczałt |

*dla wymienionych działań niepożądanych nie odnaleziono adekwatnych kodów ICD 10 [ICD-10]

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Xalatan®, ChPL Travatan®, ChPL Lumigan® oraz Obwieszczenia MZ na dzień 1 marca 2019 r.

5.2. Środki konserwujące zawarte w produktach stosowanych w leczeniu jaskry

Stosowane miejscowo do oka leki są najczęściej wybieranymi sposobami leczenia chorób okulistycznych, w tym jaskry. Do kropli do oczu dodawane są środki konserwujące, których celem jest ograniczenie rozwoju bakterii i grzybów, a co za tym idzie ochrona produktu leczniczego przed zanieczyszczeniem mikroorganizmami [Tessler 2011]. W przypadku schorzeń przewlekłych, takich jak jaskra, leczenie może trwać od momentu postawienia diagnozy do końca życia chorego. Dla leków będących analogami prostaglandyn najczęściej stosowane aktualnie środki konserwujące to:

- chlorek benzalkoniowy;
- SofZia®;
- polikwaternium-1 (Polyquad®) [Freeman 2009].

Konserwanty w lekach okulistycznych stosowane są od lat 40-tych XX wieku w celu wydłużenia czasu przydatności preparatu do użycia. Najpopularniejszy z nich, chlorek benzalkoniowy jest obecny w około 70% leków oftalmologicznych. Stosowanie kropli do oczu często skutkuje wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z długotrwałym kontaktem powierzchni oka ze środkami konserwującymi stosowanymi w produktach leczniczych. Dotyczy to przede wszystkim chorych, u których stwierdzono zaburzenia powierzchni oka (np. zespół suchego oka) oraz u osób stosujących jednocześnie kilka produktów [Steven 2018].

Chlorek benzalkoniowy należy do detergentów. Działa przeciwbakteryjnie niszcząc błonę komórkową bakterii poprzez oddziaływanie z jej składnikami lipidowymi. Jego stężenie w lekach przeciwjaskrowych waha się od 0,004 do 0,02%. Konserwant ten wyróżnia się wysoką skutecznością, jest jednak również odpowiedzialny za znaczną liczbę zdarzeń niepożądanych związanych przede wszystkim z zaburzeniami powierzchni oka. Efekty stosowania BAK rosną wraz ze wzrostem jego stężenia oraz czasem stosowania. Do najlepiej poznanych działań niepożądanych wynikających z długotrwałego stosowania chlorku benzalkoniowego należą przerwanie warstwy epitelialnej rogówki i wzrost przepuszczalności rogówki oraz powodowanie niestabilności filtru łzowego poprzez oddziaływanie z jego komponentami lipidowymi. Na negatywne skutki stosowania preparatów zawierających w składzie BAK narażone są przede wszystkim osoby, u których wystąpiły zaburzenia powierzchni oka, u

pozostałych chorych ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest relatywnie niewielkie [Tessler 2011].

Do detergentów należy także Polyquad® (polikwaternium-1). Polyquad® wykazuje powinowactwo do komórek bakteryjnych, natomiast jest odpychany przez komórki epitelialne rogówki. Polyquad® wykazuje mniejszą niż BAK cytotoksyczność dla powierzchni rogówki i spojówki, natomiast wpływa negatywnie na gęstość komórek kubkowych spojówki, odpowiedzialnych za produkcję warstwy śluzowej umożliwiającej przyleganie filmu łzowego do powierzchni gałki ocznej [Freeman 2009].

Konserwant SofZia® należy do grupy konserwantów buforowanych jonowo, uznawanych za najnowocześniejsze i najbezpieczniejsze dla oka. Składniki konserwantu SofZia® to kwas borowy, cynk, sorbitol i glikol propylenowy. Konserwant ten ma działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Produkt ochrania lek przed namnażaniem się mikroorganizmów w trakcie przechowywania, natomiast po zakropleniu leku do oka SofZia® staje się nieaktywna cytotoksycznie na skutek rozpadu inicjowanego przez kationy znajdujące się w filmie łzowym. Preparaty, w których jako środek konserwujący używana jest SofZia® wykazują wpływ na rogówkę i spojówkę porównywalny do preparatów jednodawkowych bez konserwantów [Freeman 2009].

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Celem leczenia jaskry jest utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia. Zamierzone cele leczenia jaskry obejmują:

- osiągnięcie docelowego ciśnienia śródgałkowego;
- brak progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego;
- uzyskanie stabilnych parametrów w badaniu pola widzenia [PTO 2017].

Przez ciśnienie docelowe rozumie się najwyższą wartość ciśnienia śródgałkowego zapobiegającą progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego, bądź ograniczającą progresję choroby do minimum i pozwalającą na utrzymanie zależnej od widzenia jakości życia chorego. Ciśnienie docelowe musi być ustalane indywidualnie dla każdego chorego, nie ma jednej wartości zalecanej dla wszystkich osób chorych na jaskrę. Co ważne, ciśnienie docelowe powinno być również ustalane osobno dla każdego oka [PTO 2017].

U większości osób ciśnienie śródgałkowe mieści się w przedziale między 9 a 21 mmHg, przyjmuje się, że średnia wartość ciśnienia śródgałkowego w populacji wynosi 16 ± 3 mmHg, przy czym im starszy wiek, tym większe wychylenia w stronę wyższych wartości. Duże znaczenie ma zjawisko dobowych wahań ciśnienia. U osób zdrowych różnice w wartościach ciśnienia śródgałkowego mierzonego o różnych porach nie przekraczają zwykle 2-4 mmHg. U chorych na jaskrę wahania w wartości ciśnienia mogą wynosić nawet powyżej 10 mmHg. Jednym z celów stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe jest dążenie do jak najniższej wartości wahań ciśnienia w ciągu doby [Zaleska-Żmijewska].

Według zaleceń Międzynarodowej Rady Okulistyki wysokość docelowego ciśnienia śródgałkowego powinna być uzależniona od stopnia zaawansowania jaskry. W przypadku jaskry o wczesnym stopniu zaawansowania zaleca się obniżenie ciśnienia śródgałkowego o minimum 25% jego wartości początkowej. Dla stopnia umiarkowanego, zaawansowanego oraz dla jaskry prawie dokonanej zaleca się obniżenie ciśnienia o 25-50% jego wartości początkowej [ICO 2016].

Jeżeli pomimo obniżenia wartości ciśnienia śródgałkowego do poziomu docelowego następuje progresja uszkodzenia nerwu wzrokowego i pogarszania się pola widzenia, należy powtórnie oszacować docelowe ciśnienie, tym razem na niższym poziomie. Przy wyznaczaniu wartości docelowej należy wziąć pod uwagę wartość ciśnienia śródgałkowego przed rozpoczęciem terapii, stopień uszkodzenia jaskrowego, wiek i przewidywaną długość życia chorego, obecność czynników ryzyka oraz wskaźnik progresji choroby w trakcie leczenia [PTO 2017].

Ciśnienie śródgałkowe ocenia się przy pomocy tonometrii. Standardową metodą badania ciśnienia śródgałkowego stosowaną w okulistyce jest tonometria aplanacyjna Goldmanna. Opiera się ona na zasadzie mówiącej, że ciśnienie panujące we wnętrzu kuli jest równe

ilorazowi siły potrzebnej do jej spłaszczenia i powierzchni spłaszczenia. Istnieje wiele rodzajów tonometrów, najczęściej stosowane to tonometr Goldmanna i tonometr bezkontaktowy typu „air puff” [PTO 2017].

Powstrzymanie progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego jest jednym z istotnych celów leczenia jaskry. Ocena nerwu wzrokowego dokonywana jest za pomocą oftalmoskopii, czyli wziernikowania dna oka. Oftalmoskop jest narzędziem wyposażonym w źródło światła, które jest kierowane kolejno na struktury ciała szklistego, tarczę nerwu wzrokowego, naczynia krwionośne, obwodową część siatkówki i plamkę żółtą [MP 2012].

Typowymi dla jaskry zmianami w obrazie nerwu wzrokowego są: powiększenie zagłębienia jaskrowego, ogniskowe poszerzenie wnęki w wymiarze pionowym, lokalny ubytek pierścienia nerwowo-siatkówkowego, postępujące przewężenie pierścienia nerwowo-siatkówkowego prowadzące do jego przerwania, bagnetowate ugięcie naczyń, donosowe przemieszczenie wiązki naczyniowej, krwotoczek natarczowy, zanik okołotarczowy. Zmiany te powinny być regularnie monitorowane w celu oceny progresji choroby [PTO 2017].

Perymetria czyli badanie pola widzenia ma na celu określić zakres przestrzeni, którą badany jest w stanie objąć wzrokiem. Perymetria jest w stanie zlokalizować i zmierzyć stopień utraty pola widzenia, co z kolei pozwala ocenić stopień zaawansowania jaskry. Monitorowanie zmian w polu widzenia jest istotne dla kontroli progresji choroby i oszacowania tempa jej rozwoju [MP 2013].

Podstawowym i rekomendowanym w przypadku jaskry testem badania pola widzenia jest standardowa automatyczna perymetria statyczna (SAP), jako że jest to metoda dokładna i powszechnie dostępna. SAP polega na ekspozycji konkretnego punktu siatkówki na bodźce o zmiennej luminacji i pomiarze ilościowym czułości badanego punktu na światło. Pole widzenia jest oceniane w zakresie 25-30°, ze względu na to, że w tym obszarze znajduje się największa ilość komórek zwojowych. Do oceny uszkodzeń jaskrowych używa się klasyfikacji Hoddap, która pozwala na ocenę stopnia uszkodzenia pola widzenia (wczesne, umiarkowane, zaawansowane). Wynik w skali Hodappa i wyniki innych badań okulistycznych pozwalają na określenie docelowego ciśnienia śródgałkowego, którego osiągnięcie i utrzymanie jest jednym z celów leczenia jaskry [PTO 2017, EGS 2014].

Zasadniczym celem leczenia jaskry jest jak najdłuższe utrzymanie funkcji widzenia, a co za tym idzie utrzymanie satysfakcjonującej chorego jakości życia. Zarówno diagnoza informująca o obecności przewlekłej, prowadzącej do utraty wzroku choroby, jak i konieczność

dożywotniego leczenia wywierają znaczący, negatywny wpływ na ocenę jakości życia chorego. Istnieje wiele skali stworzonych w celu oceny jakości życia osób chorych na jaskrę. Można do nich zaliczyć np. WHOQOL-100, WHO-BREF, SF-36, EQ-5D [Quaranta 2016].

W Polsce najczęściej wykorzystywany jest kwestionariusz WHOQOL-100, zawierający 100 pytań oceniających jakość życia w 6 obszarach: samopoczucia fizycznego, psychicznego, niezależności społecznej, relacji ze środowiskiem, więzi społecznych i duchowości rozumianej jako szeroko pojęta religijność. Każdy z 6 obszarów życia zawiera 24 podskale – badany udziela odpowiedzi, posługując się 5-stopniową skalą Likerta [Fryczkowski 2016].

W ramach analizy klinicznej będą oceniane m.in. ciśnienie śródgałkowe, odpowiedź na leczenie oraz zdarzenia i działania niepożądane.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [Wytyczne AOTMiT]*, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań]* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo TAF z prostaglandynami refundowanymi w Polsce.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

⊕ **populacja:**

- ⊗ chorzy dorośli;
- ⊗ jaskra z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne;

Do analizy będą dodatkowo włączane badania dotyczące chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania, u których stwierdza się normalne ciśnienie śródgałkowe (NTG).

⊕ **interwencja:**

- ⊗ tafluprost w monoterapii;
- ⊗ tafluprost stosowany wspomagająco do terapii beta-adrenolitykami (np. tymololem)¹²;

Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Taflotan® (do analizy włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania tafluprostu z i bez konserwantu).

⊕ **komparatory:**

- ⊗ **refundowane prostaglandyny (TRAW, LAT i BIM);**
- ⊗ dowolny w przypadku opracowań wtórnych;

¹² Dotyczy stosowania TAF i tymololu jednocześnie, jednak jako oddzielne produkty lecznicze (w odróżnieniu od gotowego produktu zawierającego TAF i TYM)

- ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ciśnienie śródgałkowe, odpowiedź na leczenie, zdarzenia i działania niepożądane, stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych.
- ⊗ **metodyka:**
 - ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
 - ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
 - ⊗ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
 - ⊗ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że analiza kliniczna jest możliwa do przeprowadzenia na podstawie badań randomizowanych dla każdego ze wskazanych powyżej komparatorów.

Stwierdzono ponadto istnienie badań dotyczących porównania TAF bez środków konserwujących względem TAF zawierającego konserwant. Jako że tafluprost bez środków konserwujących nie został wskazany jako komparator dla analizowanej interwencji, zdecydowano o przedstawieniu charakterystyki tych badań i omówieniu ich wniosków w ramach APD. Dane pochodzące z tych badań mogą dostarczyć informacji niezbędnych do wypracowania koncepcji analizy klinicznej (głównie w zakresie wyboru podejścia analitycznego do włączania do analizy badań dotyczących TAF z i bez środków konserwujących). Charakterystyka tych badań została przedstawiona w załączniku 9.2.

W ramach oceny skuteczności przeprowadzonej na podstawie badań dotyczących porównania TAF z i bez środka konserwującego analizowano przed wszystkim zmianę ciśnienia śródgałkowego. We wszystkich poddanych analizie badaniach wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF PF i TAF i tym samym uznano, że obecność środka konserwującego nie ma bezpośredniego wpływu na skuteczność leczenia.

Z kolei analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w odniesieniu do takich punktów końcowych jak ocena erozji rogówki oceniana testem Schirmera, ocena czasu przerwania filmu łzowego, dyskomfort związany ze stosowaniem kropli do oczu.

W badaniu *Lee 2017*, w którym oceny dokonywano w czasie 12 miesięcy nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie oceny erozji rogówki. Wykazano natomiast, że po zmianie produktu leczniczego z TAF PF na TAF ze środkiem konserwującym czas przerwania filmu łzowego uległ znacznego pogorszeniu. Autorzy badania wskazali, że TAF PF poprawia subiektywną satysfakcję chorego z leczenia oraz wpływa na skrócenie czasu przerwania filmu łzowego. Wskazano, że TAF PF może przynieść stosującym go chorym nie tylko korzystne efekty lecznicze, ale wpłynąć na wzrost satysfakcji z przyjmowanego leczenia.

Na podstawie badania *Tokuda 2017* wykazano istotne statystycznie różnice w ocenie TAF PF i TAF zawierającego środek konserwujący. W grupie chorych stosujących produkt zawierający BAK odnotowano poprawę funkcji bariery nabłonkowej rogówki po 12 tygodniach od zmiany terapii z latanoprostu, natomiast u chorych, u których zmieniono terapię na TAF PF poprawę odnotowano już po 4 tygodniach stosowania. Z kolei w zakresie oceny stopnia nasilenia powierzchniowej, punktowej keratopatii na podstawie rozmiaru obszaru (A) i gęstości (D) uszkodzeń powierzchni rogówki w skali od A0/D0 do A3/D3 istotną statystycznie poprawę wyniku wykazano po 12 tygodniach terapii, tylko w grupie chorych poddanych terapii TAF PF.

W badaniach *Lee 2017* i *Tokuda 2017* nie analizowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Hamacher 2008* wykazano, że obydwie formułacje leku były dobrze tolerowane, większość zdarzeń niepożądanych była związana z narządem wzroku oraz miała łagodny stopień nasilenia. Nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie chorych poddanych terapii TAF PF.

Na podstawie powyższych danych uznano, że obecność środka konserwującego ma wpływ na aspekty dotyczące bezpieczeństwa stosowanej terapii. Zdecydowano, że do analizy bezpieczeństwa należy włączyć badania bez względu na zawartość środka konserwującego, jednak ze względu na fakt, iż środki konserwujące nie są obojętne, wnioskowanie będzie przeprowadzane niezależnie na podstawie doniesień dotyczących TAF PF i TAF bez środka konserwującego.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji

skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹³ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Taflotan® (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Taflotan® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia

¹³ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

skorygowana jego jakością), w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Taflotan® (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Taflotan® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tafluprostu w przedstawionym wskazaniu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.2. Charakterystyka badań randomizowanych porównujących TAF PF względem TAF

Tabela 6.
Charakterystyka badań randomizowanych dotyczących porównania TAF PF względem TAF

| Badanie | Metodyka badania | Okres obserwacji | Populacja | Interwencja | Komparator | |
|---------------|--|---|---|--|---|----------------------|
| Hamacher 2008 | Badanie RCT, pojedynczo zaślepione (badacze), skrzyżowane, III fazy; IIA; <i>equivalence</i> ¹⁴ ; Jadad: 3/5 (pojedyncze zaślepienie) | 8 tygodni: 4 tygodnie TAF + BAK następnie 4 tygodnie TAF PF lub 4 tygodnie TAF PF następnie 4 tygodnie TAF + BAK. | Dorośli chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania, jaskrę torebkową, barwnikową lub z nadciśnieniem w obrębie gałki ocznej. Kryteria włączenia chorych obejmowały udokumentowaną pozytywną odpowiedź na leczenie prostaglandynami stosowanymi miejscowo (redukcja IOP o 15%), IOP o wartości z przedziału 22-32 mmHg w co najmniej jednym oku uzyskaną podczas pomiaru dokonanego o godzinie 8.00 oraz ocenę pola widzenia skorygowaną w trakcie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej o wartości $\geq 0,6$ oceny ostrości widzenia w skali logMAR w co najmniej jednym oku. Kryteria wykluczenia obejmowały m.in.: IOP >34 mmHg, alergię, nadwrażliwość na jakiegokolwiek składnik leku użytego w badaniu, w szczególności BAK, używanie soczewek kontaktowych, zabieg chirurgiczny gałki ocznej w czasie 6 miesięcy przed badaniem, zaawansowane upośledzenie pola widzenia, trwające zapalenie lub infekcja oka. Utrata chorych: w czasie 8 tygodni z badania utracono łącznie 2 (4,7%) z 43 chorych w tym: 1 (2,3%) chorego z powodu znacznego naruszenia protokołu badania i 1 (2,3%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia. Sponsor: Santen Oy. | TAF PF 0,0015%, jedna kropla podawana do zajętego chorobą oka raz dziennie (o godz. 20.00) przez 4 tygodnie. | TAF 0,0015% + BAK 0,1 mg/ml – jedna kropla podawana do zajętego chorobą oka podawany raz dziennie (o godz. 20.00) przez 4 tygodnie. | |
| | | | Dane demograficzne | | | |
| | | | Parametr | | | Populacja ITT |
| | | | Liczba chorych | | | 43 |

¹⁴ Równoważność była stwierdzana, gdy wartości różnicy między postępowaniem terapeutycznym wynosiła $\pm 1,5$ mmHg przy zastosowaniu 95% przedziału ufności. Zastosowany przedział ufności jest standardowo przyjmowany w badaniach typu *noninferiority* oraz *equivalence* dotyczących jaskry.

| Badanie | Metodyka badania | Okres obserwacji | Populacja | | | Interwencja | Komparator |
|----------|--|---|---|-----------|------------|---|--|
| | | | Mężczyźni, n (%) | | 16 (37,2) | Po zakończeniu pierwszego 4 tygodniowego etapu choroby, którzy stosowali TAF PF w drugim 4 tygodniowym etapie otrzymywali TAP + BAK. Chorzy stosujący TAP + BAK w pierwszym etapie analogicznie zmienili leczenie na TAF PF. Między etapami choroby przeszli okres wymycia, trwający min. 4 tygodnie. | |
| | | | Wiek, średnia (SD) [lata] | | 65,3 (b/d) | | |
| | | | OAG, n (%) | Prawe oko | 26 (60,5) | | |
| | | | | Lewe oko | 28 (65,1) | | |
| | | | CG, n (%) | Prawe oko | 3 (7,0) | | |
| | | | | Lewe oko | 1 (2,3) | | |
| | | | OH, n (%) | Prawe oko | 14 (32,6) | | |
| | | | | Lewe oko | 13 (30,2) | | |
| | | | NTG, n (%) | Prawe oko | 0 (0,0) | | |
| | | | | Lewe oko | 1 (2,3) | | |
| Lee 2017 | Badanie randomizowane, prospektywne, skrzyżowane, podwójnie zaślepienie, IIA; Jadad: 3/5 (brak danych nt. utraty chorych z badania, brak opisu zaślepienia) | <u>12 miesięcy:</u> 6 miesięcy TAF + BAK następnie 6 miesięcy TAF PF lub 6 miesięcy TAF PF następnie 6 miesięcy TAF + BAK. | Chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania oraz chorzy na jaskrę z normalnym ciśnieniem gałki ocznej. Kryteria włączenia chorych obejmowały wartość IOP dla OAG ≥ 22 mmHg, dla NTG < 21 mmHg (przy braku leczenia). Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. afakcję, witrektomię lub inne zabiegi chirurgiczne, które mogły wpłynąć na zmianę wartości IOP. Badaniem objęte było tylko jedno oko. Jeśli w obu występowała jaskra, włączano oko z poważniejszym defektem pola widzenia i wyższym IOP. Utrata chorych: brak danych Sponsor: brak sponsora. | | | TAF PF 0,0015%, jedna kropla podawana do zajętego chorobą oka raz dziennie (w nocy) przez 6 miesięcy | TAP 0,0015% + BAK 0,001% jedna kropla podawana do zajętego chorobą oka podawany raz dziennie (w nocy) przez 6 miesięcy |
| | | | Dane demograficzne | | | | |
| | | | Parametr | Grupa I | Grupa II | | |
| | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka badania | Okres obserwacji | Populacja | | Interwencja | Komparator |
|--------------------|--|-------------------|---|-------------------------|--|---|
| | | | | (TAF PF → TAF + BAKBAK) | | |
| | | | | | | Po zakończeniu pierwszego 6 miesięcznego etapu chorzy którzy stosowali TAF PF w drugim 6 miesięcznym etapie otrzymywali TAF + BAK. Chorzy stosujący TAF + BAK w pierwszym etapie analogicznie zmienili produkt leczniczy. Między etapami nie było okresu wymycia. |
| | | | Liczba chorych | 10 | 10 | |
| | | | Mężczyźni, n (%) | 5 (50,0) | 5 (50,0) | |
| | | | Wiek, średnia (SD) [lata] | 55,90 (15,98) | 54,55 (12,90) | Leczenie dodatkowe: Brak danych |
| | | | POAG, n (%) | 1 (10,0) | 1 (10,0) | |
| | | | NTG, n (%) | 9 (90,0) | 9 (90,0) | |
| | | | Cukrzyca, n (%) | 1 (10,0) | 1 (10,0) | |
| | | | Nadciśnienie, n (%) | 5 (50,0) | 4 (40,0) | |
| | | | Palenie papierosów w wywiadzie, n (%) | 2 (20,0) | 1 (10,0) | |
| | | | Ostrość widzenia, średnia [LogMAR] | 0,116 | 0,096 | |
| | | | IOP, średnia (SD) [mmHg] | 16,70 (3,02) | 17,00 (2,59) | |
| | | | VFI, średnia (SD) [%] | 73,20 (26,35) | 84,00 (17,79) | |
| Tokuda 2017 | Badanie randomizowane, prospektywne, pojedynczo zaślepione, IIA; Jadad: 2/5 (brak danych nt. utraty chorych z | <u>3 miesiące</u> | Chorzy na jaskrę pierwotną z otwartym kątem przesączania we wczesnym lub średnim stadium choroby, którzy stosowali w formie monoterapii latanoprost zawierający BAK przez co najmniej 6 miesięcy. Choroba została zdiagnozowana przez specjalistę w dziedzinie jaskry na podstawie III wydania wytycznych Japońskiego Towarzystwa ds. Jaskry (ang. <i>The Japan Glaucoma Society</i>). Kryteria włączenia chorych obejmowały wiek 20-80 lat, kompetencje umożliwiające zrozumienie i wypełnianie zaleceń dotyczących schematu stosowania leku oraz chęć uczestniczenia w wizytach w czasie trwania badania. Kryteria wykluczenia obejmowały używanie soczewek kontaktowych, wadę | | TAF PF 0,0015%, podawane raz dziennie (o godz. 22.00) przez 3 miesiące | TAP 0,0015% + BAK 0,001% podawane raz dziennie (o godz. 22.00) przez 3 miesiące |

| Badanie | Metodyka badania | Okres obserwacji | Populacja | | | Interwencja | Komparator |
|---------|---------------------------------------|------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---|------------|
| | badania, brak podwójnego zaślepienia) | | <p>wzroku \geq-4 D lub bardziej zaawansowany astygmatyzm, występowanie choroby zasadniczej mogącej być przyczyną zaburzeń rogówki, używanie preparatu oftalmicznego mogącego indukować zaburzenia rogówki, obecność nasilonej suchości oczu oraz przebyta jakakolwiek operacja gałki ocznej w ramach innego badania w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania.</p> <p>Utrata chorych: brak danych. Sponsor: brak danych.</p> | | | | |
| | | | Dane demograficzne | | | | |
| | | | Parametr | Grupa I (LAT+BAK → TAF+BAK) | Grupa II (LAT + BAK → TAF PF) | | |
| | | | Liczba chorych | 20 | 20 | <u>Leczenie dodatkowe:</u> Brak danych | |
| | | | Mężczyźni, n (%) | 5 (25,0) | 2 (10,0) | | |
| | | | Wiek, średnia (SD) [lata] | 60,5 (0,9) | 63,5 (10,9) | | |
| | | | IOP, średnia (SD) [mmHg] | 16,6 (2,3) | 16,2 (2,3) | | |
| | | | Absorpcja fluoresceiny, średnia (SD) [ng/ml] | 111,1 (54,3) | 107,5 (47,3) | | |
| | | | TBUT ¹⁵ , średnia (SD) [s] | 6,7 (1,8) | 7,3 (2,1) | | |

¹⁵ TBUT (ang. *Tear Break Up Time*) - liczba sekund, które upłynęły od ostatniego mrugnięcia do pojawienia się pierwszego suchego punktu w filmie łzowym. Wartość referencyjna >10 s

| Badanie | Metodyka badania | Okres obserwacji | Populacja | | Interwencja | Komparator |
|---------|------------------|------------------|--|-----------|-------------|------------|
| | | | Ocena w skali AD ¹⁶ , średnia (SD) | 2,3 (1,0) | 2,3 (0.9) | |

¹⁶ Klasyfikacja AD – ocena nasilenia powierzchniowej, punktowej keratopatii na podstawie rozmiaru obszaru (A) i gęstości (D) uszkodzeń powierzchni rogówki w skali od A0/D0 do A3/D3. Im wyższa kategoria tym większe nasilenie choroby.

9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 7.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | | |
|---|--|--|
| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1. | Opis problemu zdrowotnego | Tak, rozdział 3 |
| 2. | Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji | Tak, podrozdział 3.6 |
| 3. | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania | Tak, rozdział 3.7.1 i 5 |

10. Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Czynniki podnoszące ryzyko zachorowania na jaskrę pierwotną otwartego kąta .. | 18 |
| Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT | 47 |
| Tabela 3. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania tafluprostu..... | 53 |
| Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Taflotan® | 57 |
| Tabela 5. Charakterystyka substancji czynnych uznanych jako komparatory dla produktu leczniczego Taflotan® w analizowanym wskazaniu (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomem odpłatności)..... | 62 |
| Tabela 6. Charakterystyka badań randomizowanych dotyczących porównania TAF PF względem TAF..... | 79 |
| Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> | 84 |

11. Spis rysunków

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Jaskra z otwartym kątem przesączania..... | 17 |
| Rysunek 2. Postępowanie diagnostyczne w jaskrze otwartego kąta..... | 21 |

12. Bibliografia

| Odwołanie | Referencje |
|------------------|---|
| AAO 2018 | Boyd K., McKinney J. K., <i>What is ocular hypertension? American Academy of Ophthalmology</i> , 2018, https://www.ao.org/eye-health/diseases/what-is-ocular-hypertension (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| ChPL Lumigan | <i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Lumigan®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lumigan (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| ChPL Taflotan | <i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Taflotan®</i> , http://leki.urpl.gov.pl/files/28_TAFLOTAN_15mcg_krople.pdf (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| ChPL Travatan | <i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Travatan®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/travatan (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| ChPL Xalatan | <i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalatan®</i> , http://leki.urpl.gov.pl/files/XALATAN.pdf (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| Dahl 2018 | <i>Glaucoma</i> , https://www.medicinenet.com/glaucoma/article.htm#glaucoma_facts (data dostępu: 01.10.2018 r.) |
| Day 2005 | Day D. G., Sharpe E. D., Atkinson M. J. i in., <i>The clinical validity of the treatment satisfaction survey for intraocular pressure in ocular hypertensive and glaucoma patients</i> , <i>Eye</i> 2006, 20: 583-590 |
| EGS 2014 | Mulak M., <i>Podstawy diagnostyki i leczenia jaskry według czwartej edycji zaleceń Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego</i> , <i>Ophtha Therapy</i> 2014, 1, 3 (3):177-182 |
| Freeman 2009 | Freeman P. D., Kahook M. Y., <i>Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives</i> , <i>Expert Rev. Ophthalmol.</i> 2009, 4 (1): 59-64 |
| Fryczkowski 2016 | Fryczkowski P., <i>Problemy oczne w wieku starszym. Część 1 – Jaskra</i> , <i>Okulistyka po Dyplomie</i> , 2016/03 https://podyplomie.pl/okulistyka/22352,problemy-oczne-w-wieku-starszym-czesc-1-jaskra?page=5 (data dostępu: 01.10.2018 r.) |
| Gramer 2014 | Gramer G., Weber B. H. E., Gramer E., <i>Results of a patient-directed survey on frequency of family history of glaucoma in 2170 patients</i> , <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2014, 55, 259-264 |
| Grzybowski 2018 | Grzybowski A., Bakunowicz-Łazarczyk A., Białas-Niedziela D. i in., <i>Okulistyka</i> . 2018, edra. Urban & Partner |
| Hamacher 2008 | Hamacher T., Airaksinen J., Saarela V., i in., <i>Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis</i> , <i>Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)</i> . 2008, 242: 14-9 |
| Heijl 2002 | Heijl A., Leske C., Bengtsson B. i in., <i>Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. Results from the early manifest glaucoma trial</i> , <i>Arch Ophthalmol.</i> 2002, 120: 1268-1279 |
| Heijl 2012 | Heijl A., <i>The times they are a-changin': time to change glaucoma management</i> , <i>Acta Ophthalmol</i> , Vol 91(1): 92-99, 2012 |
| Higgins 2011 | Higgins J. P. T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| ICD-10 | <i>10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych</i> , http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 21.11.2018 r.) |

| Odwołanie | Referencje |
|--------------------|--|
| ICO 2016 | Grabska-Liberek I., Majszyk-Jonescu J., Mrugacz M. i in., <i>Wytyczne międzynarodowej Rady Okulistyki odnośnie leczenia i opieki okulistycznej nad pacjentami z jaskrą</i> , International Council of Ophthalmology 2016 |
| Instytut Oka 2018 | Jaskra, https://instytutoka.pl/jaskra/ (data dostępu: 24.10.2018 r.) |
| Konsensus 2015 | <i>Konsensus ekspertów w sprawie zastosowania preparatu Taflotan w leczeniu jaskry zaakceptowany przez zarząd Polskiego Towarzystwa Okulistycznego Stan na dzień 20 maja 2015</i> , https://pto.com.pl/storage/guidelines/17/195f5bb163f4dde1b490dbedb0f21165.pdf (data dostępu: 24.10.2018 r.) |
| Lee 2017 | Lee W., Lee S., Bae H., i in., <i>Efficacy and tolerability of preservative-free 0.0015% tafluprost in glaucoma patients: a prospective crossover study</i> , BMC Ophthalmol. 2017 Apr 28, 17 (1): 61 |
| Mabuchi 2008 | Mabuchi F., Yoshimura K., Kashiwagi K. i in., <i>High prevalence of anxiety and depression in patients with primary open-angle glaucoma</i> , J Glaucoma 2008, 17: 552-557 |
| Movahedinejad 2016 | Movahedinejad T., Adib-Hajbaghery M., <i>Adherence to treatment in patients with open-angle glaucoma and its related factors</i> . Electronic Physician 2016, V8(9): 2954-2961 |
| MP 2012 | Pogorzelski A., <i>Wziernikowanie dna oka (oftalmoskopia)</i> , Medycyna praktyczna dla pacjentów, 2012 https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/badanieoczu/podstawowe/68624,wziernikowanie-dna-oka-oftalmoskopia (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| MP 2012b | Niżankowska M.H., <i>Jaskra</i> , Medycyna praktyczna dla pacjentów, 2012 https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/chorobyoczu/jaskra/73325,jaskra (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| MP 2013 | Mariak Z., Obuchowska I., <i>Badanie pola widzenia (perymetria)</i> , Medycyna praktyczna dla pacjentów, 2013 https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/badanieoczu/specjalistyczne/83045,badanie-pola-widzenia-perymetria (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| MP 2015 | Polskie Towarzystwo Okulistyczne, Stowarzyszenie chorych na jaskrę, Polski Związek Niewidomych, <i>Jaskra-podstawowe informacje</i> , Medycyna praktyczna dla lekarzy, 2015 https://www.mp.pl/okulistyka/okulistyka-dla-nieokulistow/artykuly/117640,jaskra-podstawowe-informacje (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| Mulak 2007 | Mulak M., Majewska K., Pieniążek M., <i>Problemy terapeutyczno-kliniczne w rozpoznawaniu i leczeniu jaskry</i> , Nowa Medycyna, 2007, 2: 36-40 http://www.czytelniamedyczna.pl/1120,problemy-terapeutycznokliniczne-w-rozpoznawaniu-i-leczeniu-jaskry.html (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| Mulak 2013 | Mulak M., Misiuk-Hajto M., <i>Od czego rozpocząć leczenia jaskry</i> , Okulistyka po dyplomie 2013, Tom 3, Nr 1 |
| MPZ Polska | Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski 2014, http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-dla-30-grup-chorob/ (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| Olszewska 2009 | Olszewska H., Wojciechowska K., Jagier A., <i>Profilaktyka jaskry</i> , Medycyna Rodzinna, 2009, 2: 29-37 http://www.czytelniamedyczna.pl/802,profilaktyka-jaskry.html (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| Partyka 2015 | Partyka A., Wysocki M.J., <i>Epidemiology of eye diseases and infrastructure of ophthalmology in Poland</i> , Przegląd Epidemiologiczny. 2015, Vol. 69, No 4 |
| Pascolini 2010 | Pascolini O., Mariotti S. P., <i>Global estimates of visual impairment: 2010</i> , Br J Ophthalmol 2012, 96: 614-618 |
| Program 2006 | <i>Załącznik nr 9 do zarządzenia Nr 53/2006 Prezesa narodowego Funduszu Zdrowia, Program wczesnej diagnostyki i leczenia jaskry</i> |

| Odwołanie | Referencje |
|---|---|
| PTO 2017 | Wierzbowska-Przewodnicząca J., Grabska-liberek I., Majszyk-Ionescu J. i in., <i>Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry (aktualizacja 2017)</i> , Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2017 |
| PTO 2018 | <i>Polscy Okuliści kontra jaskra, II edycja ogólnopolskiej akcji bezpłatnych badań przesiewowych w kierunku jaskry</i> , 2018 https://pto.com.pl/aktualnosci/trwaja-badania-pacjentow-w-calej-polsce (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| Quaranta 2016 | Quaranta L., Riva I., Gerardi C. i in., <i>Quality of life in glaucoma: a review of the literature</i> , <i>Adv Ther.</i> 2016, 33: 959-981 |
| Quigley 2006 | Quigley H. A., Broman A. T., <i>The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020</i> , <i>Br J Ophthalmol</i> 2006, 90: 262-267 |
| Rouland 2005 | Rouland J., Berdeaux G., Lafuma A., <i>The economic burden of glaucoma and ocular hypertension</i> , <i>Drugs Aging</i> 2005, 22(4): 315-321 |
| Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań | <i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i> |
| Sheffield 2011 | Sheffield V. C., Stone E. M., <i>Genomika a oko</i> , <i>The New England Journal of Medicine</i> 2011, 364: 1932-43 |
| Steven 2018 | Steven D. W., Alagband P., Lim K. S., <i>Preservatives in glaucoma medication</i> , <i>Br J Ophthalmol</i> 2018, 102: 1497-1503 |
| Stodolska-Nowak 2017 | Stodolska-Nowak A., Siwiec-Prościńska J., <i>Jaskra, Okulistyka po dyplomie</i> , 2017 https://podyplomie.pl/okulistyka/26671.jaskra (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| Szponar 2009 | Szponar B., <i>Jaskra-współczesne pojęcie patomechanizmu i leczenia</i> , <i>Medycyna Rodzinna</i> , 2000, 2: 21-23 http://www.czytelniamedyczna.pl/627.jaskra-wspolczesne-pojecie-patomechanizmu-i-leczenia.html (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| Tessler 2011 | Tressler C. S., Beatty R., Lemp A. M., <i>Preservative Use in Topical Glaucoma Medications</i> , <i>Ocul Surf</i> 2011, 9(3): 140-158 |
| Tokuda 2017 | Tokuda N., Kitaoka Y., Matsuzawa A., i in., <i>Changes in Ocular Surface Characteristics after Switching from Benzalkonium Chloride-Preserved Latanoprost to Preservative-Free Tafluprost or Benzalkonium Chloride-Preserved Tafluprost</i> , <i>J Ophthalmol.</i> 2017, 2017:3540749 |
| Ustawa o refundacji | <i>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> , <i>Dz.U.</i> 2011 Nr 122 Poz. 696 |
| Uusitalo 2016 | Uusitalo H., Egorov E., Kaarniranta K. i in., <i>Benefits of switching from latanoprostu to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials</i> , <i>Clinical Ophthalmology</i> , 2016, 10: 445-454 |
| Vass 2007 | <i>Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension</i> ; https://www.cochrane.org/CD003167/EYES_medical-interventions-for-primary-open-angle-glaucoma-and-ocular-hypertension (data dostępu: 21.11.2018 r.) |
| White 2006 | White S. C., Atchison K. A., Gornbein J. A. i in., <i>Risk factors for fractures in older men and women: the leisure world cohort study</i> , <i>Gender Medicine</i> 2006, Vol. 3, No. 2: 1550-8579 |
| WHO 2010 | Mariotti S. P., Pascolini D., <i>Visual impairment and blindness 2010</i> , <i>Br J Ophthalmol.</i> 2012, 96(5): 614-8 |
| WHO 2018 | World Health Organization, <i>Schizophrenia</i> , 2018 http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia (data dostępu: 01.10.2018 r.) |
| Wierzbowska 2014 | Wierzbowska J., <i>Terapie eksperymentalne w jaskrze</i> , <i>Ophtha Therapy</i> 2014, Vol. 1/Nr 4(4): 239-245 |

| Odwołanie | Referencje |
|--------------------------------|---|
| Wykaz leków refundowanych | <i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> |
| Wytyczne AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016 |
| Zaleska-Żmijewska | Zaleska-Żmijewska A., <i>Jaskra</i> , Okulistyka w Polsce http://www.okulistykawpolsce.pl/jaskra (data dostępu: 01.10.2018 r.) |
| Zimmerman 2009 | Zimmerman T. J., Hahn S. R., Gelb L. i in., <i>The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patients persistence</i> , Journal of ocular pharmacology and therapeutics 2009, Vol. 25, No. 2 |
| Wytyczne i rekomendacje | |
| HAS 2011 | HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion, <i>SAFLUTAN 15 micrograms/ml, eye drops, single dose container of 0,3 ml B/30</i> , 2011 1 – 10 |
| NHS Scotland 2009 | NHS Scotland, National Health Service, Scotland, Scottish Medicines Consortium, <i>tafluprost 15 micrograms/ml preservative – free eye drops, single dose container (Safutan®)</i> , 2009, 1-7 |
| PBAC 2012 | PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>Public Summary Document, TAFLUPROST, eye drops, 15 micrograms per ml (0,0015%), single dose units, 0,3 ml, 30, Safutan®, Merck Sharp & Dohme Pty Ltd</i> , March 2012, 1-8 |
| ICO 2016 | ICO, International Council of Ophthalmology, <i>Wytyczne Międzynarodowej Rady Okulistyki dotyczące postępowania w jaskrze</i> , 2016 |
| EGS 2016 | EGS, European Glaucoma Society, <i>Terminologia i wytyczne postępowania w jaskrze</i> , wydanie IV, 2016 |
| AAO 2016 | Prum Jr Brus E. et al., <i>Primary Open – Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern® Guidelines</i> , American Academy of Ophthalmology, 2016; 123(1): 41-111 Errata: American Academy of Ophthalmology, 2018, 126 (6): 949 |
| PTO 2017 | PTO, Polskie Towarzystwo Okulistyczne, <i>Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry (aktualizacja 2017)</i> |
| RP Simbrinza® 2016 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 14/2016 z dnia 25 marca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), 10 mg/ml + 2 mg/ml, 1 butelka 5 ml, krople do oczu, zawiesina, we wskazaniu: obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP</i> , 2016 |
| RP Ophtasiloxane® 2013 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 123/2013 z dnia 16 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ophtasiloxane (Dimethicone), krople do oczu we wskazaniach: jaskra w zaawansowanym stadium, keratopatia oczna</i> , 2013 |
| RP Azarga® 2013 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 44/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Azarga (brinzolamidum+timololum), 10 mg/ml+5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, we wskazaniu: obniżanie ciśnienia śródgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP</i> , 2013 |
| SRK Taflotan® 2011 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 22/2011 z dnia 28 marca 2011r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach</i> |

| | |
|-------------------------------|--|
| | <i>wykazu leków refundowanych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania, 2011</i> |
| SRK Taflotan® 2009 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko nr 48/14/2009 z dnia 6 lipca 2009r. w sprawie finansowania ze środków publicznych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego, 2009</i> |
| URK DuoTrav® 2008 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Uchwała nr 40/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych trawoprostu z timololem (DuoTrav®) w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków β-adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn, 2008</i> |