



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Taflotan (tafluprost)

we wskazaniu:

**„Obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego
w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania
i nadciśnienia ocznego”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.7.2019

Data ukończenia: 18.04.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Santen Oy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Santen Oy zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Santen Oy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR 2	ang. Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAK	ang. benzalkonium chloride
BIM	ang. bimatoprost
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CME	ang. cystoid macular edema – torbielowaty obrzęk plamki
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GHT	ang. glaucoma hemifield test
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IOP	ang. intra ocular pressure – ciśnienie śródgałkowe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JPOK	Jaskra pierwotna otwartego kąta
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAT	ang. latanoprost
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LSCM	ang. laser scanning confocal microscopy - konfokalna skaningowa mikroskopia laserowa
LY	lata życia (ang. life years)

MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
n	liczba chorych w grupie
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NE	nie oceniano (ang. not estimated)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OAG	ang. open angle glaukoma – jaskra otwartego kąta
OH	ang. ocular hypertension – nadciśnienie oczne
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PACG	ang. primary angle-closure glaucoma - pierwotna jaskra z zamkniętym kątem przesączania
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TAF PF	ang. tafluprost-preservative free – tafluprost bez konserwantów
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAW	trawoprost, ang. travoprost
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPRL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	50

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3.	Komentarz Agencji	55
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	57
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	81
11.	Kluczowe informacje i wnioski	82
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	87
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	88
14.	Źródła.....	89
15.	Załączniki.....	92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.02.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4253.2018.8.NB;

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Taflotan (tafluprost), krople do oczu, 15mcg/ml, 30, sasz., kod EAN: 5909990675944;
 - Wnioskowane wskazanie:
„Obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego”.
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Taflotan (tafluprost), krople do oczu, 15mcg/ml, 30, sasz:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Santen Oy
Finlandia, 33720, Tempere,
Niittyhaankatu, 20

Wnioskodawca

Santen Oy
Finlandia, 33720, Tempere,
Niittyhaankatu, 20

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.02.2019, znak PLR.4600.4253.2018.8.NB (data wpływu do AOTMiT 19.02.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taflotan (tafluprost), krople do oczu, 15mcg/ml, 30, sasz., kod EAN: 5909990675944;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.03.2019 r., znak OT.4330.7.2019.TT.6. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.04.2019 r. pismem z dnia 5.04.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Taflotan (tafluprost), krople do oczu, 15 mcg/ml, 30 szt. (3 sasz.po 10 poj.), kod EAN: 5909990675944
Kod ATC	S01EE05 (preparaty przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny)
Substancja czynna	tafluprost
Wnioskowane wskazanie	Leczenie jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego
Dawkowanie	<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>Stosowanie u chorych w podeszłym wieku</p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawki leku u chorych w podeszłym wieku.</p> <p>Stosowanie w populacji pediatrycznej</p> <p>Brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności tafluprostu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.</p> <p>Stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby</p> <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>
Droga podania	Podanie miejscowe, dooczne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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 in vitro, 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>

Źródło: ChPL Taflotan.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.12.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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. Produkt leczniczy Taflotan jest zalecany do stosowania w monoterapii u chorych, którzy: <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. Taflotan może być również stosowany jako leczenie wspomagające do terapii beta-adrenolitykami.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Zródło: ChPL Taflotan.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Taflotan był przedmiotem oceny AOTMiT. W tabeli poniżej przedstawiono opinię Rady Konsultacyjnej z 2011 i 2009 roku nt. stosowania leku Taflotan (tafluprostu), we wskazaniu „Leczenie jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego”.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 22/2011 z dnia 28 marca 2011 r.	<p><u>Stanowisko:</u> 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><u>Uzasadnienie stanowiska</u> 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 śluzówkę na długotrwały kontakt z konserwantem zawartym w produkcie leczniczym. Ponieważ wszystkie leki okulistyczne stosowane lokalnie w jaskrze zawierają konserwanty, rozwój nietolerancji na konserwanty bardzo utrudnia leczenie. Tafluprost jest jedynym preparatem niezawierającym konserwantu. Jego dostępność dla chorych nietolerujących konserwantów umożliwia dalsze leczenie jaskry. Jednakże wysoka cena leku, znacznie przewyższająca limit dla grupy analogów prostaglandyn, może stanowić barierę dla niektórych chorych.</p>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r.	<p><u>Stanowisko:</u> 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><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> 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 czasopiśmie 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>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Taflotan (tafluprost), krople do oczu, 15mcg/ml, 30, sasz., kod EAN: 5909990675944: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	Nowa - odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy są zgodne z wnioskiem w zakresie wskazania.

W analizie podstawowej Wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę / wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Natomiast zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Taflotan (tafluprost) powinien być wydawany świadczeniobiorcom z odpłatnością 30%. Jednocześnie należy wskazać, że Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości założył poziom odpłatności wynoszący 30%.

Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji. W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Jaskra to grupa chorób charakteryzująca się postępującym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, manifestującym się w postaci typowych ubytków w polu widzenia i zmian w obrębie tarczy nerwu wzrokowego. Dzieje się tak na skutek utraty komórek zwojowych siatkówki w przebiegu ich apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki).

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.

Z kolei nadciśnienie oczne to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (>21 do <30 mmHg), bez neuropatii nerwu wzrokowego. Nielezione nadciśnienie oczne stanowi poważny czynnik ryzyka rozwoju jaskry pierwotnej z otwartym kątem przesączania.

Epidemiologia

Obecnie jaskra jest drugą przyczyną ślepoty na świecie, a Światowa Organizacja Zdrowia umieściła ją na liście chorób cywilizacyjnych. Liczbę osób na świecie cierpiących z powodu obustronnej ślepoty w przebiegu jaskry oszacowano na 11,1 miliona w 2020 roku. 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 przesączenia było około 45 mln. Najwięcej, bo aż 24% z nich (10,5 mln), stanowili chorzy z Europy. 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.

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 przesączenia. 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.

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.

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.

Etiologia i patogenez

Podwyższone ciśnienie śródgałkowe wywołuje niedokrwienie tarczy nerwu wzrokowego, prowadzące do uszkodzenia włókien nerwowych siatkówki, co z kolei objawia się zmianami w polu widzenia. W ostatnich latach pogląd na patogenezę jaskry uległ zmianie. Obecnie uznaje się, że podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest jednym z najważniejszych, ale nie jedynym czynnikiem odpowiadającym za uszkodzenie nerwu wzrokowego i zmiany w polu widzenia. Przyjmuje się dwie podstawowe hipotezy dotyczące powstawania tych charakterystycznych zmian. Pierwsza z nich (hipoteza Andersona) zakłada, że podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe powoduje mechaniczne uszkodzenie tkanki glejowej oraz włókien nerwowych tarczy nerwu wzrokowego. Inna hipoteza (niedokrwienna) dopatruje się przyczyny tych zmian w niewystarczającym przepływie krwi przez naczynia krwionośne, będącym powodem zaburzeń w odżywianiu nerwu wzrokowego. Takie założenie tłumaczy dwa schorzenia:

- jaskrę normalnego ciśnienia (gdzie zmiany typowe dla jaskry powstają przy normalnym ciśnieniu wewnątrzgałkowym),
- nadciśnienie oczne, gdzie istniejące podwyższone ciśnienie nie powoduje zmian na dnie oka.

W jaskrze pierwotnej otwartego kąta przesączenia dochodzi do podwyższenia ciśnienia śródgałkowego na skutek wzrostu oporu odpływu cieczy wodnistej z oka w obrębie beleczkowania w kącie przesączenia. Wraz z wiekiem maleje liczba wakuoli w komórkach śródbłonna kąta przesączenia, które fizjologicznie posiadają duże otwory, a poprzez to powstaje zaporę mechaniczną utrudniającą odpływ cieczy wodnistej.

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 tęczy 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 przesączenia. 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, tęczęwkę, 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 rozpoznaną jaskrą lub jej podejrzeniem. Badanie to powinno być przeprowadzane w ciemnym pomieszczeniu z użyciem największej 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 uzyskać 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.

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.

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 tęczy 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. 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.

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.

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. 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.

Monitorowanie przebiegu choroby

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

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.

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.

Leczenie

Obecnie jedynym środkiem powstrzymującym postęp jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. W jaskrze pierwotnie zamkniętego kąta (JPZK) można to zrobić skutecznie, stosując leczenie przyczynowe. Ponieważ w tych przypadkach przyczyną są anatomiczne cechy gałki ocznej, takim leczeniem jest zabiegowa korekta konfiguracji kąta, która zawsze powinna być pierwszym etapem postępowania okulistycznego. Zabiegi korygujące stan anatomiczny dobiera się indywidualnie do typu zamknięcia kąta rozpoznanego na podstawie tomografii optycznej przedniego odcinka oka (AS OCT). Należą do nich:

- zabiegi laserowe, takie jak irydotomia i/lub irydoplastyka,
- zabiegi operacyjne polegające na:
 - wymianie zbyt dużej soczewki własnej (najczęściej z mniej lub bardziej zaawansowaną zaćmą) na płaską soczewkę sztuczną. Powoduje to poszerzenie przestrzeni pomiędzy tęczęwką a rogówką i skutkuje otwarciem dostępu naturalnej drogi odpływu pod warunkiem, że jego zbyt długotrwałe zamknięcie nie spowodowało zrostu obu struktur;
 - wykonania sztucznego odpływu (sztuczna przetoka, dren filtrujący itp.) w oczach, w których wcześniej doszło do trwałego zarośnięcia szczeliny kąta.

Operacyjne otwarcie naturalnej drogi odpływu wskutek wymiany soczewki jest najbardziej korzystne, gdyż trwale przywracając odpływ zapobiega dalszemu rozwojowi jaskry. Działanie leczenia zabiegowego, laserowego i operacyjnego zostało szerzej omówione w artykule "Jaskra pierwotnie zamkniętego kąta" (zob. Jaskra pierwotnie zamkniętego kąta). Jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK), której istotą jest tzw. samoistny, postępujący zanik nerwu wzrokowego, musi być leczona dożywno. Elementem stałym, prowadzącym do neuropatii jaskrowej jest w tej chorobie zbyt wysokie dla danego oka ciśnienie wewnątrzgałkowe. Dlatego leczenie JPOK na obecnym poziomie światowej wiedzy medycznej ogranicza się do obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego zarówno farmakologicznie, jak i zabiegami laserowymi, a jeśli tą drogą nie osiąga się celu leczenia – także operacyjnie.

Celem leczenia jest zahamowanie postępu choroby w stopniu, który pozwoli pacjentowi na zachowanie użytecznej ostrości wzroku do końca życia. Osiągnięcie tego celu umożliwia stałe utrzymywanie w chorym oku bezpiecznego, indywidualnie ustalonego ciśnienia – tzw. ciśnienia docelowego. Bezpieczny poziom ciśnienia wewnątrzgałkowego jest zakładany wstępnie na podstawie stwierdzonego przy pierwszym badaniu: uszkodzenia anatomicznego nerwu wzrokowego (wygląd tarczy nerwu wzrokowego podczas badania dna oka wraz ilościową analizą jej parametrów, udokumentowaną barwnym wydrukiem jednego z badań obrazowych (OCT lub GDx, albo HRT), uszkodzenia funkcji wzroku widocznego w polu widzenia (czarno-biały wynik badania komputerowego), poziomu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Bezpieczny poziom ciśnienia osiąga się wtedy, gdy:

- badanie tonometryczne wiarygodną metodą (np. aparatem Goldmanna) wskazuje na uzyskanie w wyniku leczenia założonego poziomu trwałego spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego. Takie badanie konieczne jest raz na 3 miesiące.
- kolejne, wykonywane 1–2 x w roku kontrole za pomocą jednej z wybranych metod obrazowania ilościowego warstwy włókien nerwowych i nerwu wzrokowego (OCT, GDx lub HRT), a także badania pola widzenia zawsze tym samym typem aparatu, wskazują na zahamowanie postępu jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego.

Sukces leczenia, a więc utrzymanie do końca życia użytecznej ostrości wzroku, zależy w dużej mierze od samego pacjenta, który rozumiejąc istotę swojej choroby aprobuje:

- konieczność właściwego i stałego stosowania leków,

- regularne dokonywanie kontroli skuteczności leczenia wyżej opisanymi metodami oceniającymi zahamowanie jej postępu.

Niedopuszczalne jest poprzestanie na kontroli wyłącznie ciśnienia wewnątrzgałkowego i uznanie, że jego poziom, mieszczący się w granicach normy, tzn. poniżej 21 mm Hg, jest dobrym efektem leczenia. Przestrzeganie dożywnotnego reżimu zarówno terapii, jak i kontroli, powinno być ułatwione takim ich zaplanowaniem, aby zminimalizować negatywny wpływ na jakość jego życia. Sprzyjają temu obecne możliwości terapeutyczne.

Leczenie farmakologiczne

Leki przeciwwjaskrowe są podawane w postaci kropli do oczu. Mają one długotrwałe działanie, dlatego stosuje się je nie częściej niż 1 lub 2 razy dziennie, zawsze przestrzegając przerwy 24- lub 12-godzinnej, odpowiadającej okresowi działania leku. Pacjent, informując okulistę o swoim trybie dnia pracy i innych obowiązkach, a także godzinach snu nocnego, umożliwi mu ustalenie na piśmie takiego harmonogramu stosowania leków, który powinien być zgodny nie tylko z czasem ich działania, ale także wygodny dla pacjenta. Ten ostatni warunek jest bardzo istotny, gdyż ułatwieniem pamiętania o leku może być łączenie podawania kropli do oka zawsze z jakąś codziennie wykonywaną o tej porze czynnością, jak na przykład z poranną toaletą czy z wieczornym posiłkiem. Istnieje 5 grup leków przeciwwjaskrowych. Każda z nich obejmuje leki o takim samym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. Większość z obecnie stosowanych leków przeciwwjaskrowych jest produkowana nie tylko w oryginalnej postaci przez macierzystą firmę farmaceutyczną, ale również przez inne firmy jako tzw. leki generyczne. Mimo że mają one różne nazwy handlowe, zawierają tę samą pod względem chemicznym substancję czynną. Poniżej przedstawiono podstawowe właściwości poszczególnych grup leków, z wymienionymi w nawiasie międzynarodowymi nazwami substancji czynnej. Nazwa taka jest zawsze wymieniona w ulotce dołączonej do leku.

Prostaglandyny

Analogi prostaglandyn (latanoprost, trawoprost, bimatoprost, tafluprost) to grupa leków, które ułatwiają odpływ cieczy wodnistej z oka i mają zdolność obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego o 25–33% poziomu wyjściowego. Ich zaletą jest ponadto długotrwałe, ponad 24-godzinne działanie. Podawane są więc 1 raz dziennie, zawsze o tej samej porze. Wpływają one na poszerzenie naczyń krwionośnych oka, co powoduje nieznaczne przekrwienie spojówek, tzw. „zaczerwienienie oka” oraz powiek, szczególnie w pierwszym okresie stosowania leku. Objawu tego nie należy mylić z podrażnieniem oka na tle zapalnym, np. przykład alergicznym. Aktualnie analogi prostaglandyn są zalecane jako leki pierwszego rzutu w jaskrze otwartego kąta bez współistniejącego stanu zapalnego oka.

Miejscowe przeciwwskazania do stosowania leków z grupy prostaglandyn stanowią:

- współistniejące stany zapalne oka lub powiek, na przykład stosunkowo często spotykane zapalenia brzegu powiek i powiekowych gruczołów łojowych, gdyż prostaglandyny nasilają objawy zapalne;
- zabiegi laserowe stosowane w jaskrze (trabekuloplastyka, irydoplastyka, irydotomia) są wskazaniem do okresowej zamiany nasilającego objawy zapalne leku z grupy prostaglandyn na inny preparat – np. złożony z 2 leków przeciwwjaskrowych, w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w analogicznym stopniu. Zmiana powinna być dokonana tydzień przed zabiegiem i trwać co najmniej około 3 tygodni po nim;
- wszelkie operacje okulistyczne, zarówno przeciwwjaskrowe, jak również inne (usunięcie zaćmy, zabiegi na powiekach itp.), są wskazaniem do takiego samego postępowania jaki podano wyżej.
- Pilokarpina

Beta-blokery

Beta-blokery (tymolol, metypranolol, karteolol, betaksolol) to grupa leków, które zmniejszają wydzielanie cieczy wodnistej w oku oraz, ułatwiając uzyskanie równowagi między jej produkcją a zaburzonym odpływem, wydawnie obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe o 20–25% w stosunku do poziomu wyjściowego. Beta-blokery mają jednak poważne ograniczenia, takie jak:

- praktyczny brak działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe w oku w czasie snu nocnego, kiedy to osiąga ono najwyższe wartości;
- bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania u chorych na astmę oskrzelową i niektóre choroby serca;
- malejący efekt działania po dłuższym stosowaniu;
- słabsze działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe u osób starszych;
- konieczność 2-krotnego podawania w ciągu doby (co 12 godzin).

Ustalając godziny podawania kropli do oczu zawierających beta-blokery, dawkę wieczorną należy planować co najmniej 2 godziny przed snem, aby lek mógł w tym czasie osiągnąć szczyt swojego działania. Dawka ranna powinna być podawana w odstępie 12 godzin, na przykład o 7.00, gdy wieczorna dawka jest stosowana o 19.00, lub o 8.00 przy podawaniu leku o 20.00. Ze względu na silne działanie obniżające ciśnienie beta-blokery są często przepisywane. Najczęściej jest stosowany nieselektywny beta-bloker – tymolol – który może np. pogarszać

częściowo zablokowane przewodnictwo nerwowe w sercu, a także wywoływać skurcz oskrzeli w astmie. Jest on substancją czynną kropli o różnych nazwach, a ponadto występuje we wszystkich preparatach złożonych, zawierających oprócz niego albo lek z grupy prostaglandyn, albo 1 z 2 innych, niżej wymienionych, grup leków. Preparaty złożone, tzw. „2 w 1”, są cenione za swoją skuteczność, ponieważ zawierają dwie substancje czynne w jednym preparacie, co ułatwia ich stosowanie, a ponadto zmniejsza negatywny skutek, jaki wywierają na powierzchnię oka środki konserwujące, które byłyby zawarte w 2 osobnych lekach. W przypadku złożonego preparatu zawierającego tymolol i lek z grupy prostaglandyn wystarcza podawanie 1 kropli 1 raz dziennie. Ze względu na słabe działanie tymololu w nocy jego połączenie z prostaglandyną powinno się stosować rano bądź 2 godz. przed snem nocnym. Analogicznie stosuje się wieczorem inne preparaty złożone, podawane 2 razy dziennie, co 12 godzin. Ze względu na dużą liczbę leków przeciwwąskrowych zawierających beta-blokery chory zawsze powinien informować okulistę o rozpoznanych u niego przewlekłych chorobach oskrzeli lub serca, gdyż w przypadku niektórych z nich leki te są bezwzględnie przeciwwskazane.

Inhibitory anhydryzy węglanowej i sympatykomimetyki

Inhibitory anhydryzy węglanowej (dorzolamid, brynzolamid i podawany doustnie acetazolamid) oraz sympatykomimetyki (brymonidyna) powodują obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w oku wskutek zmniejszenia wytwarzania cieczy wodnistej i wyrównanie bilansu między produkcją a zmniejszonym odpływem. Ich działanie jest jednak nieco słabsze niż beta-blokerów. Równoczesne stosowanie leków z tych grup pozwala na ich dobre współdziałanie i wzmacnia efekt terapeutyczny.

Źródło: Szczeklik 2016, Wierzbowska 2014, Mulak 2007, PTO 2017, Stodolska-Nowak 2017, Vass 2007, <https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/chorobyoczu/jaskra/73325.jaskra> [dostęp: 17.04.2019 r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperti kliniczni

Tabela 6. Epidemiologia populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr n. med. Anna Zaleska-Żmiewska	„Leczenie jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego”	800 000	1-2%	60-80%	www.eugs.org , www.pto.com
Prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik		850 000-900 000	2%	75%	www.eugs.org , www.pto.com
Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas		2-3% populacji czyli około 400.000 - 800.000 chorych na jaskrę, z czego 90% to JPOK Dane GUS mówią o ok. 420 000 zdiagnozowanych przypadków jaskry w Polsce u osób powyżej 15 r.ż.	Agencja CEESTAHC przewiduje, że do 2035 roku liczba zachorowań wykrytych w kraju wzrośnie do ponad 600 tys. Prognozuje się wzrost zachorowalności na jaskrę wśród osób powyżej 60 r.ż. o ponad 120% do 2050 roku	5%	GUS 2016 O.Partyka, MJ. Wysocki: Epidemiologia chorób narządu wzroku oraz infrastruktura okulistyki w Polsce; Przegląd Epidemiologiczny 2015; 69: 905 - 908

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 19 marca 2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. Skupiono się przede wszystkim na odnalezieniu wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych, a w dalszej kolejności innych, np. amerykańskich.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Embase i Cochrane oraz Trip DataBase z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących substancji czynnej i jednostki chorobowej.

1. National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.homeopathy.com>]
2. Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
3. National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
4. Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov/>];
5. The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>]
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];

Przeszukano również strony polskich oraz międzynarodowych stowarzyszeń zajmujących się okulistyka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTO 2017 (Polska)	<p>Celem leczenia jaskry jest utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia. Zamierzone cele leczenia jaskry:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Osiągnięcie ciśnienia wewnątrzgałkowego docelowego 2. Brak progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego. 3. Stabilne parametry w badaniu pola widzenia. <p>W chwili obecnej jedyną udowodnioną metodą leczniczą zabezpieczającą przed utratą widzenia w jaskrze jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego.</p> <p>W przypadku gdy ciśnienie wewnątrzgałkowe nie jest bardzo wysokie ani uszkodzenie jaskrowe nie jest bardzo zaawansowane, rozpoczęcie leczenia powinno być rozpoczęte dopiero po wykonaniu wszystkich niezbędnych badań diagnostycznych. Po postawieniu rozpoznania zalecany jest pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego przynajmniej jeden raz przed włączeniem leczenia. Leczenie powinno się zacząć od jednego leku. Każde oko pacjenta należy traktować indywidualnie wybierając najlepszą terapię miejscową. Jako lek pierwszego rzutu zaleca się prostaglandyny/prostamidy. Do innych leków pierwszego rzutu należą: beta-blokery, alfa2-agoniści, inhibitory anhidrazy węglanowej. Wybierając odpowiedni lek dla pacjenta należy wziąć pod uwagę stopień obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego, profil zdrowotny pacjenta, charakterystykę leków, tolerancję leku, jakość życia oraz koszty terapii.</p> <p>Analogi prostaglandyn/prostamidów są dawkiowane 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>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.</p> <p>Agoniści receptora α_2 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>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.</p> <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 pacjentów z wyższymi wartościami IOP przed leczeniem. Przewlekłe stosowanie leków zawierających konserwanty wywiera toksyczny wpływ na powierzchnię oka. U pacjentów z chorobą powierzchni oka i/lub z alergią na środki konserwujące należy rozważyć zastosowanie leku przeciwjaskrowego bez konserwantów.</p> <p>Wytyczne leczenia jaskry wtórnej otwartego kąta:</p> <p>W przypadku jaskry w przebiegu zespołu pseudoeksfliacji wskazane jest leczenie miejscowe, trabekuloplastyka laserowa, operacja przeciwjaskrowa.</p> <p>W jaskrze barwnikowej 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> <p>U chorych z jaskrą wtórną otwartego kąta wywołaną soczewką 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 szklistego.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																											
	<p>W jaskrze zapalnej 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 jaskry spowodowanej guzami śródgałkowymi 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 jaskrą wtórną do odwarstwienia siatkówki należy zastosować miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, chirurgiczne leczenie odwarstwienia siatkówki oraz cyklokriodestrukcję lub operację przeciwjaskrową.</p> <p>W jaskrze pourazowej 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 jaskrze wtórnej do terapii kortykosteroidami 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 jaskrą wtórną otwartego kąta wywołaną operacją lub zabiegiem laserowym gałki ocznej 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 jaskrze wywołanej zwiększonym ciśnieniem żył nadtwardówkowych zalecane jest leczenie przyczynowe, miejscowe i ogólne leczenie redukujące IOP oraz operacja przeciwjaskrowa.</p>																											
<p align="center">ICO 2016 (Międzynarodowe)</p>	<p>Rozpoznanie jaskry otwartego kąta wymaga farmakologicznej, a być może także chirurgicznej interwencji tak, aby zapobiec utracie wzroku i zachować jakość życia. Po postawieniu diagnozy jaskry otwartego kąta konieczna jest edukacja pacjenta w celu zrozumienia przez niego charakteru choroby, potrzeby obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (CWG), przy jednoczesnym omówieniu opcji leczenia. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności ostrzeżenia krewnych pierwszego stopnia tak aby zostali przebadani w kierunku jaskry.</p> <table border="1" data-bbox="437 916 1442 1594"> <thead> <tr> <th data-bbox="437 916 715 1003">Krople do oczu</th> <th data-bbox="716 916 1157 1003">Podstawowe leki (rejony o niskich dochodach)</th> <th data-bbox="1158 916 1442 1003">Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="437 1005 715 1066">leki znieczulające</td> <td data-bbox="716 1005 1157 1066">Tetrakaina 0.5% Proksymetakaina 0,5%</td> <td data-bbox="1158 1005 1442 1066"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1068 715 1128">leki diagnostyczne</td> <td data-bbox="716 1068 1157 1128">Fluoresceina 1% Tropikamid 0.5%</td> <td data-bbox="1158 1068 1442 1128"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1131 715 1191">środki zwężające źrenice</td> <td data-bbox="716 1131 1157 1191">Pilokarpina 2% lub 4%</td> <td data-bbox="1158 1131 1442 1191"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1193 715 1254">środki rozszerzające źrenice</td> <td data-bbox="716 1193 1157 1254">Atropina 0.1, 0.5 lub 1% Homatropina lub cyklopentolat</td> <td data-bbox="1158 1193 1442 1254"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1256 715 1285">leki przeciwzapalne</td> <td data-bbox="716 1256 1157 1285">Prednizolon 0.5% lub 1%</td> <td data-bbox="1158 1256 1442 1285"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1288 715 1348">leki stosowane w zakażeniach</td> <td data-bbox="716 1288 1157 1348">Ofloksycyna 0.3%, Gentamycyna 0.3% lub Azytromycyna 1.5%</td> <td data-bbox="1158 1288 1442 1348"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1350 715 1500">środki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (miejscowe)</td> <td data-bbox="716 1350 1157 1500">Latanoprost 50ug/ml Timolol 0.25% lub 0.5%</td> <td data-bbox="1158 1350 1442 1500">Analogi prostoglandyn, Inne beta blokery, inh bitory anhidrazy węglanowej Alfa agoniści Preparaty złożone</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1503 715 1594">leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (układowe)</td> <td data-bbox="716 1503 1157 1594">Acetazolamid p.o lub i.v. Mannitol i.v. 10% lub 20 %</td> <td data-bbox="1158 1503 1442 1594">Metazolamid Glicerol</td> </tr> </tbody> </table> <p>Postępowanie w przypadku jaskry otwartego kąta zależy od reakcji pacjenta na leczenie oraz od określenia progresji i stadium zaawansowania choroby. Badania kontrolne są podobne do badania wstępnego i powinny obejmować zarówno zebranie wywiadu jak i ocenę kliniczną.</p> <p>-Wywiad: należy zapytać o zmiany dotyczące ogólnego stanu zdrowia i przyjmowanych leków, zaburzenia widzenia stosowanie się do zaleceń leczniczych, trudności z aplikacją kropli i ewentualne skutki uboczne.</p> <p>- Ocena kliniczna: ocena zmian ostrości wzroku lub wady refrakcji, ciśnienia wewnątrzgałkowego, nowych zmian patologicznych w przednim odcinku oka i zmian w anatomii kąta, w nerwie wzrokowym, a także zmian w polu widzenia.</p>	Krople do oczu	Podstawowe leki (rejony o niskich dochodach)	Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach)	leki znieczulające	Tetrakaina 0.5% Proksymetakaina 0,5%		leki diagnostyczne	Fluoresceina 1% Tropikamid 0.5%		środki zwężające źrenice	Pilokarpina 2% lub 4%		środki rozszerzające źrenice	Atropina 0.1, 0.5 lub 1% Homatropina lub cyklopentolat		leki przeciwzapalne	Prednizolon 0.5% lub 1%		leki stosowane w zakażeniach	Ofloksycyna 0.3%, Gentamycyna 0.3% lub Azytromycyna 1.5%		środki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (miejscowe)	Latanoprost 50ug/ml Timolol 0.25% lub 0.5%	Analogi prostoglandyn, Inne beta blokery, inh bitory anhidrazy węglanowej Alfa agoniści Preparaty złożone	leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (układowe)	Acetazolamid p.o lub i.v. Mannitol i.v. 10% lub 20 %	Metazolamid Glicerol
Krople do oczu	Podstawowe leki (rejony o niskich dochodach)	Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach)																										
leki znieczulające	Tetrakaina 0.5% Proksymetakaina 0,5%																											
leki diagnostyczne	Fluoresceina 1% Tropikamid 0.5%																											
środki zwężające źrenice	Pilokarpina 2% lub 4%																											
środki rozszerzające źrenice	Atropina 0.1, 0.5 lub 1% Homatropina lub cyklopentolat																											
leki przeciwzapalne	Prednizolon 0.5% lub 1%																											
leki stosowane w zakażeniach	Ofloksycyna 0.3%, Gentamycyna 0.3% lub Azytromycyna 1.5%																											
środki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (miejscowe)	Latanoprost 50ug/ml Timolol 0.25% lub 0.5%	Analogi prostoglandyn, Inne beta blokery, inh bitory anhidrazy węglanowej Alfa agoniści Preparaty złożone																										
leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (układowe)	Acetazolamid p.o lub i.v. Mannitol i.v. 10% lub 20 %	Metazolamid Glicerol																										
<p align="center">AAO 2016 (USA)</p>	<p>Docelowe ciśnienie powinno być dobierane z możliwością zmiany ciśnienia na wartości niższe lub wyższe podczas trwania terapii [dyskrecjonalna rekomendacja, III, niewystarczająca jakość]. 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 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 ciężę,</p>																											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>karmienie piersią oraz współtowarzyszące choroby, w których chorzy przyjmują miejscowe dooczne leki hipotensyjne (astmę, POChP, arytmie serca, depresję).</p> <p>Farmakoterapia jest obecnie najczęstszą interwencją początkową w celu obniżenia 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 zmianę 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>1) 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>2) Beta blokery zmniejszają IOP o 20-25% poprzez hamowanie wytwarzania cieczy wodnistej.</p> <p>3) 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>4) Parasympatykomimetyki zwiększają odpływ cieczy wodnistej przez siateczkę beleczkową, obniżając IOP o 20-25%.</p> <p>5) 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>6) Leki hiperosmotyczne powodują odwodnienie ciała szklistego.</p> <p>Okulista powinien dokonać oceny pacjenta pod kątem miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych, toksyczności (interakcje z innymi lekami) i potencjalnych reakcji stanowiących zagrożenie dla życia [silna rekomendacja, III, 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>
EGS 2016 (Europa)	<p>Wytyczne przedstawiają tyko 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>W rekomendacji nie zostało 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. 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]. 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><u>Lekami pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu jaskry są:</u></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%; -prostatamidy (np. bimatoprost (BIM)) – zwiększają odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 25-35%; -antagoniści receptorów beta: nieselektywne (np. tymolol (TYM), lewobunolol, metypranolol, karteolol, befunolol) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o 20-25%; -beta1-selektywne (np. betaksolol) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o około 20%; <p><u>Lekami drugiego rzutu stosowanymi w leczeniu jaskry są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -nieselektywne agonisty 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 szklistego, 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>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]. Drugi lek należy dodać w przypadku, gdy lek jest dobrze tolerowany i obniża IOP, ale nie pozwala osiągnąć docelowego IOP [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].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Wytyczne leczenia nadciśnienia ocznego</u> 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><u>Wytyczne leczenia jaskry wtórnej otwartego kąta</u> - Jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji (zespołu rzekomego złuszczenia) 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. - Jaskra barwnikowa Zalecenia dotyczące leczenia jaskry barwnikowej są takie same jak w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. Pilocarpina nie jest już preferowanym lekiem, ale w przypadku jej zastosowania powinno się sprawdzić obwodową siatkówkę pod kątem przedarć [II, D]. -Jaskra otwartego kąta związana z patologią soczewki Usunięcie soczewki lub fragmentów soczewki poprzedzone leczeniem przeciwzapalnym, witrektomia jeśli konieczna. - Jaskra związana z krwotokiem śródgąłkowym Stosuje się miejscowe i ogólne leki obniżające IOP [I, D]. U chorych z hemoglobinopatią sierpowatokrwinkową zaleca się unkanie inhibitorów anhidrazy węglanowej oraz leków hiperosmotycznych. Zaleca się leczenie zachowawcze, odpoczynek, miejscowe cykloplegi i sterydy 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. - Jaskra w przebiegu zapalenia błony naczyniowej Zaleca się miejscowe i ogólne leki przeciwzapalne w zależności od podstawowej choroby. Miejscowe i ogólne leki obniżające IOP: tradycyjnie miejscowe β-blokery i inhibitory anhidazy 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>

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).

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 – Szkoła 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.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia jaskry i nadciśnienia ocznego. Wszystkie wytyczne zaznaczają, iż przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę stopień obniżenia ciśnienia śródgałkowego, profil zdrowotny chorego, charakterystykę leków, tolerancję na lek, jakość życia oraz koszty terapii. We wszystkich wytycznych zaznaczono, iż w ramach farmakoterapii pierwszego rzutu rozpatruje się takie grupy leków jak: prostaglandyny/prostamidy, beta-blokery, alfa2-agoniści, inhibitory anhidazy węglanowej. Zgodnie z wytycznymi, o ile nie jest to uniemożliwione przez przeciwwskazania, w pierwszej kolejności stosuje się analogi prostaglandyn w postaci kropli doocznych. Do wyboru prostaglandyn skłaniają wysoka skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa i wygoda stosowania. Prostaglandyny są dawkowane raz dziennie, nie powodują istotnych ogólnych działań niepożądanych. Ponadto są najsilniejszymi lekami miejscowymi stosowanymi w leczeniu jaskry. Obniżają IOP o 25-35%. Powodują zwiększony odpływ cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową.

W wytycznych AAO 2016 i PTO 2017 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.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych i do Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. Otrzymano trzy odpowiedzi od ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
dr n. med. Anna Zaleska-Żmijewska					
Leczenie zachowawcze, tj. krople obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe	80-90%	80-90%	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	Wysoka skuteczność potwierdzona wynikami licznych badań populacyjnych oraz wytycznymi towarzystw jaskrowych: europejskiego i amerykańskiego.
Leczenie chirurgiczne, zabiegi obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe	20-30%	20-30%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x	Leczenie operacyjne jest wskazane w przypadkach braku możliwości kontrowalowania jaskry leczeniem zachowawczym, przy złej tolerancji leczenia kroplowego oraz u osób z szybką progresją uszkodzenia jaskrowego nerwu wzrokowego, zwłaszcza jeśli towarzyszy temu wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe.
Leczenie laserowe: jaskra zamykającego się kąta-irydotomie; jaskra otwartego kąta-zabiegi na kącie przesączania SLT, MDLT	Irydotomie laserowe-90-100% pacjentów z jaskrą zamykającego się kąta; zabiegi laserowe na kącie przesączania-30-50% pacjentów z jaskrą otwartego kąta	90-100%-irydotomie YAG 30-50%- zabiegi laserowe w jaskrach otwartego kąta	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	Irydotomie laserowe są zabiegami profilaktycznymi i leczniczymi stosowanymi w jaskrach z wąskim kątem przesączania. U zdecydowanej większości osób ze stwierdzonym jedynie wąskim kątem przesączania wykonanie zabiegu irydotomii może zabezpieczyć przed uszkodzeniem nerwu wzrokowego. Natomiast jeśli takie uszkodzenie jest już stwierdzone w badaniach oprócz leczenia laserowego niezbędne jest także leczenie kroplowe a często też operacyjne. Zabiegi laserowe w jaskrach z otwartym kątem przesączania (pierwotnych i wtórnych) mogą być alternatywą dla leczenia zachowawczego kroplowego, ale najczęściej są stosowane jako wspomagające leczenie, w sytuacjach, gdy nie jesteśmy w stanie wystarczająco obniżyć ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą kropli ocznych.
Prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik					
Leczenie zachowawcze, tj. krople obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe	80-90%	80-90%	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	Metoda nieinwazyjna, w chwili obecnej również jedyna o udowodnionej skuteczności w hamowaniu progresji jaskry. Jest to w większości sytuacji leczenie standardowe zgodne z wytycznymi towarzystw jaskrowych: europejskiego i amerykańskiego.
Leczenie chirurgiczne, zabiegi obniżające	30-40%	30-40%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x	Leczenie operacyjne jest wskazane u pacjentów z progresją jaskry, młodych, leczonych przewlekłe co najmniej 3 preparatami przeciwjaskrowym. Zawsze leczenie

ciśnienie wewnątrzgałkowe					jaskry wrodzonej zaczynane jest od leczenia chirurgicznego. Również w wielu jaskrach wtórnych, najczęściej przebiegających z wysokim ciśnieniem, oraz jaskrze pierwotnej otwartego kąta z wysokim ciśnieniem zalecane jest szybsze wdrożenie leczenia operacyjnego. U pacjentów z jaskrą zamykającego się kąta w wielu przypadkach stosuje się w postępowaniu terapeutycznym usunięcie nawet przezierniej soczewki (operację fakoemulsyfikacji) jako zabieg przeciwjaskrowy.
Leczenie laserowe: jaskra zamykającego się kąta-irydotomie; jaskra otwartego kąta-zabiegi na kącie przesączania	Irydotomie laserowe-90-100% pacjentów z jaskrą zamykającego się kąta; zabiegi laserowe na kącie przesączania - 30% pacjentów z jaskrą otwartego kąta	90-100%-irydotomie YAG 30%- zabiegi laserowe w jaskrach otwartego kąta	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	Irydotomie laserowe są zabiegami profilaktycznymi i leczniczymi stosowanymi w jaskrach z wąskim kątem przesączania. Zabiegi laserowe w jaskrach z otwartym kątem przesączania (pierwotnych i wtórnych) mogą być alternatywą dla leczenia zachowawczego kroplowego, ale najczęściej są stosowane jako wspomagające leczenie, w sytuacjach, gdy nie jesteśmy w stanie wystarczająco obniżyć ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą kropli ocznych.
Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas					
Leczenie kroplami	95%	96%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Zgodnie z wytycznymi EGS
Stenty przeciwjaskrowe	0,5%	0,5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x	Poprawiają jakość życia pacjenta
Obserwacja w nadciśnieniu ocznym przy IOP poniżej 30 mmHg skorygowanym przez CCT	2%	2%	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	Zgodnie z wytycznymi EGS

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	dr n. med. Anna Zaleska-Żmijewska Lekarz specjalista w Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego	Prof. dr hab. n. med. Jacek Szaflik Kierownikiem Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego	Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	W chwili obecnej nadal najczęściej stosowaną metodą leczenia jaskry jest leczenie zachowawcze, kroplami obniżającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe. Większość pacjentów już w ciągu dwóch lat od postawienia diagnozy wymaga włączenia dodatkowego leczenia, czyli stosowania 2 a nawet 3 leków. Leczenie jest długotrwałe i codzienne stosowanie kropli, zwłaszcza zawierających środek konserwujący, niekorzystnie wpływa na stan powierzchni oka oraz na komfort życia pacjenta. U osób z przewidywanym długim czasem stosowania leczenia kroplowego należy również	Leczenie zachowawcze, czyli stosowanie codzienne kropli ocznych wiąże się z narastającymi w czasie stosowania, często w latach, działaniami niepożądanymi leczenia. Powoduje to zmniejszoną skuteczność leczenia oraz niekorzystnie wpływa na współpracę lekarz-pacjent. Wykazano, że rok po włączeniu leczenia prostaglandynami, które mają najkorzystniejszy schemat dawkowania, tzn. 1x dobę, tylko 38 % pacjentów regularnie wykupowało recepty i stosowało krople. W większości kropli okulistycznych zawarty jest środek konserwujący-chlorek benzalkonium (BAK). Zapewnia on trwałość i sterylność kropli, zapobiega kontaminacji drobnoustrojami po otwarciu butelki. Udowodniono w licznych badaniach	Część pacjentów jest uczulona na dostępne na rynku leki przeciwjaskrowe. Taflotan jest jedynym dostępnym na rynku produktem tafluprostu, ponadto nie zawiera konserwantów i jest szansą terapeutyczną dla pacjentów nie reagujących na leki lub uczulonych na pozostałe leki przeciwjaskrowe.

Pytanie z formularza	dr n. med. Anna Zaleska-Żmijewska Lekarz specjalista W Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego	Prof. dr hab. n. med. Jacek Szaflik Kierownikiem Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki
	<p>pamiętać o niekorzystnym wpływie chlorku benzalkonium (BAK) stosowanego jako środek konserwujący w większości kropli ocznych na wewnętrzne struktury oka, takie jak: tkanka podspojówkowa, keratocyty rogówki, struktury kąta przesączania (beleczkowanie), co może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność ewentualnych zabiegów operacyjnych przeciwjaskrowych. Leczenie operacyjne stosowane w jaskrze ma na celu obniżenie i ustabilizowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego, nie zaś poprawę ostrości wzroku. Co więcej powikłania pooperacyjne mogą pogorszyć ostrość wzroku (makulopatia hypotoniczna, zaćma). Skuteczność zabiegów operacyjnych w leczeniu jaskry nie jest trwała. Początkowo wynosi nawet 90%, ale z czasem maleje i u ponad 50% pacjentów ponownie włączane jest leczenie kroplowe.</p>	<p>klinicznych jego niekorzystny wpływ na struktury powierzchni gałki ocznej oraz kąta przesączania przy przewlekłym stosowaniu nawet małych stężeń. Dolegliwości zespołu suchego oka nasilają się pod wpływem BAK i dotyczą nawet 60% pacjentów leczonych z powodu jaskry. Leczenie operacyjne stosowane w jaskrze ma na celu obniżenie i ustabilizowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego, nie zaś poprawę ostrości wzroku. Skuteczność zabiegów operacyjnych w leczeniu jaskry nie jest trwała. Obecnie coraz większą popularnością cieszą się zabiegi minimalnie inwazyjne, które mają udowodnioną dużą skuteczność przy stosunkowo niewielkim procencie powikłań.</p>	
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Refundacja wszystkich dostępnych kropli przeciwjaskrowych pozbawionych środków konserwujących	Refundacja wszystkich dostępnych kropli przeciwjaskrowych pozbawionych środków konserwujących	Kontrole stabilnego pacjenta z jaskrą mogą się w AOS nie częściej niż co 6 miesięcy, co poprawi dostępność wizyt dla pacjentów niestabilnych oraz zwiększy liczbę wizyt przesiewowych. W przypadku niestabilności choroby pacjent powinien być kierowany na leczenie operacyjne. O ostatecznym wyniku leczenia jaskry decyduje moment rozpoznania. Jednym z czynników ryzyka jest czynnik genetyczny z tego powodu doagnostyka powinna obejmować również rodziny chorych.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Brak	Brak	Cena wyższa niż pozostałe prostaglandyny bez konserwantów.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Brak	Brak	Wpływ firm farmaceutycznych na profil stosowanych leków.

Pytanie z formularza	dr n. med. Anna Zaleska-Zmijewska Lekarz specjalista W Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego	Prof. dr hab. n. med. Jacek Szaflik Kierownikiem Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Tak. 1. Osoby młode z przewidywanym długim czasem leczenia jaskry 2. Pacjenci ze współistniejącymi chorobami ogólnymi mogącymi wywoływać lub nasilać zespół suchego oka, w tym : nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, chorobami tarczycy, chorobami z autoagresji, reumatologicznymi 3. Pacjenci z zaburzeniami powierzchni oka, w tym przede wszystkim z dysfunkcją gruczołów Meiboma 4. Osoby czynne zawodowo 5. Osoby, u których planowany jest zabieg operacyjny wewnątrzgałkowy, w tym operacje przeciwjaskrowe. 6. Pacjenci, u których wcześniej stwierdzono złą tolerancję kropli ocznych.	Tak. Pacjenci z zespołem suchego oka, z zaburzeniami powierzchni oka, w tym przede wszystkim z dysfunkcją gruczołów Meiboma. Osoby starsze obciążone chorobami naczyniowymi i zwyrodnieniowymi. Pacjenci z ryzykiem słabego „compliance” bądź ze względu na zaburzenia pamięci, ograniczenia ruchowe (zmiany zwyrodnieniowe stawów), jak i osoby czynne zawodowo. Grupą osób, którzy chętnie będą stosowali powyższą formułę są też osoby młode, noszące na co dzień soczewki kontaktowe, uprawiające sporty. Jedynie stosowanie kropli bez konserwantów daje im możliwość kontynuowania dotychczasowego stylu życia. Kolejna grupa to pacjenci, u których planowany jest zabieg operacyjny wewnątrzgałkowy, w tym operacja przeciwjaskrowa.	Pacjenci uczuleni na wiele leków przeciwjaskrowych. Pacjenci niereagujący na pozostałe grupy leków.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie.	Nie.	Pacjenci uczuleni na wiele leków przeciwjaskrowych. Pacjenci niereagujący na pozostałe grupy leków.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych	Taflotan posiada 12-krotnie wyższe powinowactwo do receptora FP niż latanoprost (pierwsza wprowadzona na rynek w 1996 roku prostaglandyna) (Takagi Y i wsp.:Experimental, Eye Research. 2004; 767–776). Taflotan obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe porównywalnie do innych analogów prostaglandyn i prostamidów. Ze względu na niższe, niż w innych preparatach analogów prostaglandyn, stężenie substancji aktywnej oraz brak środków konserwujących Taflotan charakteryzuje się niskim wskaźnikiem działań niepożądanych, w tym przekrwienia spojówek, które jest najczęściej identyfikowanym działaniem ubocznym przy stosowaniu analogów prostaglandyn i działaniem powodującym największą liczbę przypadków zaprzestania leczenia. (Zimmerman T i wsp.:Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.2009; Vol.25, Nr 2). Siła działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe tafluprostu bez konserwantów jest identyczna z	Taflotan jest lekiem oryginalnym, o skuteczności i sile działania potwierdzonej badaniami klinicznymi. Dzięki wyższemu niż w lapanoprosie powinowactwu do receptora FP obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe na porównywalnym do innych prostaglandyn poziomie przy zastosowaniu niższego stężenia substancji czynnej. Ma niski wskaźnik działań niepożądanych wynikających z istoty działania prostaglandyn. Jest lekiem całkowicie pozbawionym substancji konserwujących i innych substancji pomocniczych. Eliminuje to ryzyko działań, w tym odległych w czasie, charakterystycznych dla BAK. Siła działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe tafluprostu bez konserwantów jest identyczna z efektywnością działania leku w postaci zawierającej BAK, co zostało potwierdzone badaniem klinicznym. (Uusitalo H i wsp.:Acta Ophthalmol.2008; 86: S242:7–13). W opinii ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, zamieszczonych na stronie: www.pto.com., Taflotan, jest rekomendowany w leczeniu pierwszego rzutu w przypadku jaskry otwartego kąta, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami powierzchni oka.	Taflotan jest jedynym dostępnym lekiem substancji czynnej tafluprostu. W związku z tym grupa pacjentów niereagujących lub uczulonych na pozostałe leki przeciwjaskrowe jest pozbawiona możliwości uzyskania refundacji za ten lek.

Pytanie z formularza	dr n. med. Anna Zaleska-Żmijewska Lekarz specjalista W Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego	Prof. dr hab. n. med. Jacek Szaflik Kierownikiem Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki
	<p>efektywnością działania leku w postaci zawierającej BAK, co zostało potwierdzone badaniem klinicznym. (Uusitalo H i wsp.:Acta Ophthalmol.2008; 86: S242:7–13). Formuła Taflotanu jest pozbawiona nie tylko środków konserwujących, lecz także innych toksycznych substancji mogących wpływać na powierzchnię oka. W opinii ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, zamieszczonych na stronie: www.pto.com., Taflotan, jako analog prostaglandyny bez środków konserwujących oraz substancji toksycznych, jest rekomendowany w leczeniu pierwszego rzutu w przypadku jaskry otwartego kąta, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami powierzchni oka. Należy podkreślić, że problem zaburzeń powierzchni oka może dotyczyć od 43-60% pacjentów leczonych z powodu jaskry. Oczywiście Taflotan znajduje również zastosowanie u pozostałych pacjentów jaskrowych, aby nie dopuścić do rozwoju powyższych zaburzeń.</p>		
b)nie powinna być finansowana ze środków publicznych	brak	brak	Jest droższy niż pozostałe refundowane leki przeciwjaskrowe i u większości pacjentów może być nimi zastąpiona.
Inne uwagi.	<p>W chwili obecnej na rynku dostępne są leki generyczne będące analogami prostaglandyn, które również są pozbawione chlorku benzalkonium. Większość z nich to latanoprost. Taflotan jest jedynym lekiem oryginalnym pozbawionym środków konserwujących, a co za tym idzie jedynym z potwierdzoną badaniami klinicznymi skutecznością terapeutyczną (badania kliniczne nie są wymagane przy rejestracji preparatów odtwórczych).</p>	<p>W chwili obecnej na rynku dostępne są leki generyczne będące analogami prostaglandyn, które również są pozbawione chlorku benzalkonium: latanoprost, bimatoprost. Taflotan jest jedynym lekiem oryginalnym pozbawionym środków konserwujących, o udowodnionej sile działania, dostępnym w opakowaniach jednodawkowych, zapewniających pełną kontrolę dawki terapeutycznej leku.</p>	Bez uwag

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 2019-02-27 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie w leczeniu jaskry finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Betaxololum (Betoptic S, Optibetol), odpłatność 30%;
- Bimatoprostum (Bimakolan, Bimaroz, Bimatoprost Genoptim, Bimican, Bimifree, Lumigan, Treprovist, Vizibim), odpłatność ryczałt;

- Bimatoprostum + Timololum (Ganfort), odpłatność ryczałt;
- Brimonidini tartras (Biprolast, Oculobrim), odpłatność ryczałt;
- Brimonidinum (Alphagan, Biprolast, Briglau PPH, Brymont, Luxfen, Oculobrim, odpłatność ryczałt;
- Brimonidinum + Timololum (Combigan), odpłatność ryczałt;
- Brinzolamidum (Azopt, Brinzolamide Genoptim, Optilamid), odpłatność ryczałt;
- Dorzolamidum (Dorzolamid STADA, Dorzolamide Genoptim/Dorzoma Mono, Dropzol, Nodofree, Nodom, Rozalin, Trusopt, Vizidor), odpłatność ryczałt;
- Dorzolamidum + Timololum (Cosopt, Dorzolamide + Timolol Genoptim, Dropzol Tim, Nodofree Combi, Oftidorix, Rozacom, Vizidor Duo), odpłatność ryczałt;
- Latanoprostum (Akistan, Latalux, Latanoprost Genoptim, Latanoprost STADA, Monoprost, Rozaprost, Rozaprost Mono, Xalatan, Xaloptic, Xaloptic Free), odpłatność ryczałt;
- Latanoprostum + Timololum (Latacom, Latanoprost Timolol Genoptim, Tilaprox, Xalacom, Xaloptic Combi), odpłatność ryczałt;
- Pilocarpinum (Pilocarpinum WZF 2%), odpłatność 30%;
- Timololum (Cusimolol 0,5%, Oftensin), odpłatność 30%;
- Travoprostum (Travatan, Travoprost Genoptim, Vizitrav), odpłatność ryczałt;
- Travoprostum + Timololum (DuoTrav), odpłatność ryczałt.

Wszystkie powyżej wymienione leki są dostępne w ramach wykazu A i wykazu D. Zakres wskazań objętych refundacją: jaskra. Szczegółowe dane w załączniku nr 9.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
latanoprost; trawoprost; bimatoprost.	„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.”	Wybór latanoprostu, trawoprostu bimatoprostu jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz są to preparaty finansowane ze środków publicznych. Wg opinii ekspertów dr n. med. Anny Zaleskiej-Żmiewskiej i Prof. dr hab. n. med. Jaceka Szaflika aktualnie 80-90% pacjentów stosuje leczenie zachowawcze, tj. krople obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe. Według Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas 95% pacjentów jest obecnie leczonych kroplami. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne. Ponadto patrz komentarz poniżej.

Komentarz analityka

Ponadto, wg analityków Agencji, zasadnym byłoby dokonanie porównania preparatu tafluprost bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi także bez środków konserwujących.

W polskich wytycznych praktyki klinicznej leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta (PTO 2017), a także w wytycznych AAO 2016 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. Lek tafluprost należy do grupy preparatów przeciwjaskrowych i zwężających źrenicę, analogów prostaglandyn, niezawierających konserwantów.

W analizie problemu decyzyjnego Wnioskodawca podkreśla, iż w odniesieniu do bezpieczeństwa wykazano, że obecność środka konserwującego może mieć wpływ na profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym w opinii analityków użytecznym by było wykonanie porównania preparatu tafluprost bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem analizy klinicznej dla leku Taflotan® (tafluprost) stosowanego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu”.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><u>Bazy główne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · dorośli · podwyższone ciśnienie śródgałkowe w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego <p>Komentarz: Do analizy będą dodatkowo włączane badania dotyczące chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania, u których stwierdza się normalne ciśnienie śródgałkowe (NTG)^{3,4}</p> <p><u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych, bazy dodatkowe</u></p> <p>Jak w bazach głównych</p>	<p>Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, jaskra z zamkniętym kątem przesączania</p> <p>Nie zgodny z założonymi.</p>	-
Interwencja	<p><u>Bazy główne</u></p> <p>Tafluprost w monoterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tafluprost stosowany wspomagająco do terapii beta-adrenolitykami (np. tymololem)⁵. <p>Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Taflotan® Zaleca się podawanie jednej kropli TAF do worka spojówkowego chorego oka (oczu) raz na dobę wieczorem.</p> <p>Komentarz: Do analizy włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania tafluprostu z i bez konserwantu.</p> <p><u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych, bazy dodatkowe</u></p> <p>Jak w bazach głównych.</p>	<p>Nie zgodna z kryteriami włączenia</p> <p>Nie zgodny z założonymi.</p>	Zgodnie z ChPL Taflotan
Komparatory	<p><u>Bazy główne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - n/d w przypadku przeglądów systematycznych, -bimatoprost latanoprost, trawoprost - Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy 	n/d	Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p><u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</u></p> <p>Jak w bazach głównych. <u>bazy dodatkowe</u> n/d</p>	<p>Niezgodny z założeniami.</p> <p>n/d</p>	
Punkty końcowe	<p><u>Bazy główne</u></p> <p>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.</p> <p><u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</u></p> <p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: ciśnienie śródgałkowe; odpowiedź na leczenie; zdarzenia i działania niepożądane; stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych.</p> <p><u>bazy dodatkowe</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Niezgodne z założeniami</p> <p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.</p> <p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.</p>	<p>Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.</p>
Typ badań	<p><u>Bazy główne</u></p> <p>- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>Komentarz:</p> <p>Wykluczano badania randomizowane skrzyżowane, w których nie przedstawiono oddzielnie wyników po pierwszym etapie badania (tj. przed skrzyżowaniem grup) oraz w badaniu nie zastosowano okresu wymywania pomiędzy przed skrzyżowaniem grup.</p> <p>- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</p> <p>Komentarz:</p> <p>Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 200 chorych.</p> <p>- Publikacje w językach: polskim, angielskim</p> <p>- Publikacje pełnotekstowe</p> <p><u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</u></p> <p>- Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski, angielski</p> <p>Abstrakty konferencyjne</p> <p>Niezgodne z założeniami.</p>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> - Publikacje w językach: polskim i angielskim <u>bazy dodatkowe</u> - Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. - Publikacje w językach: polskim i angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w językach innych niż polski lub angielski - Inne niż wymienione. - Publikacje w językach innych niż polski i angielski 	

³ Eksperci kliniczni w przeprowadzonej na potrzeby niniejszego opracowania ankiecie wskazali, iż chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania normalnego ciśnienia (NTG, ang. *normal tension glaucoma*) stanowią również w polskiej praktyce klinicznej populację kwalifikującą się do terapii tafluprostem

⁴ NTG w klasyfikacji jaskry jest ujęta jako jeden z rodzajów jaskry z otwartym kątem przesączania (OAG); zgodnie z informacją zawartą w artykule prof. Niżankowskiej, u chorych na OAG z normalnym ciśnieniem, ciśnienie to jest i tak za wysokie i niezbędne jest jego redukowanie na zasadach ogólnych przyjętych dla celów terapeutycznych właściwych dla OAG z wysokim ciśnieniem śródgałkowym

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Dodatkowo przeszukano:

- stronę Centre for Reviews and Dissemination,
- stronę internetową FDA,
- stronę internetową EMA,
- stronę internetową URPLWMIPIB,
- stronę internetową ADRReports,
- stronę internetową WHO UMC

Jako datę wyszukiwania podano 28.08.2018.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 13.03.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 4 badania - Ohya 2018, Takagi 2018, Okumichi 2017, Pillunat 2018 nie uwzględnione w analizie przez Wnioskodawcę. Wyniki badania Takagi 2018 zostały przedstawione w uzupełnieniu do raportu HTA dla Taflotan (tafluprost) zgodnie z uwagami AOTMiT ws. wymagań minimalnych, pozostałe badania wykluczone ze względu na przyjęte kryteria włączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 5 badań randomizowanych dotyczących terapii chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne (OAG i OH) oraz 2 – odnoszące się do populacji chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania z normalnym ciśnieniem śródgałkowym (NTG). Dodatkowo, w celu oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa do analizy zakwalifikowano 8 dużych badań obserwacyjnych, spośród których:

- 2 były badaniami z grupami kontrolnymi (porównano TAF względem m.in. LAT, BIM i TRAW) – badania Inoue 2016 oraz Inoue 2012 wraz z publikacją Inoue 2013;
- 5 badań było badaniami jednoramiennymi - badania Erb 2011, Hommer 2010 oraz Lanzl 2013 (populacja OAG i OH) oraz badania Nomura 2018 i Kuwayama 2014 wraz z publikacją Kuwayama 2017 (populacja NTG);
- 1 badanie stanowiące publikację danych rejestrowych – badanie Ohya 2017.

Ponadto włączono 8 przeglądów systematycznych Cucherat 2014, Li 2016, Lin 2014, Swymer 2012, Keating 2016, Pantcheva 2011 oraz Tressler 2011, Takagi 2018.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>El Hajj Moussa 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>b/d;</p>	<p>Badanie randomizowane, prospektywne, jednoosrodkowe, otwarte,</p> <p>Opis metody randomizacji: nie;</p> <p>Zaślepienie: brak (zastosowano tyko maskowanie w trakcie wykonywania pomiarów ciśnienia śródgałkowego)</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d (wskazano jedynie, iż pomiar ciśnienia śródgałkowego, jako głównego punktu końcowego w badaniu, był dokonywany dwukrotnie, kolejno przez dwóch chirurgów jaskry (GA i RF). Wartości były zamaskowane. Ostatecznym wynikiem była średnia z tych dwóch pomiarów)</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Z 40 chorych biorących udział w badaniu, łącznie utracono 8 (20,0%) osób. 6 (15,0%) chorych (1 (2,5%) z grupy bimatoprostu, 2 (5,0%) z grupy latanoprostu, 2 (5,0%) z grupy trawoprostu i 1 (2,5%) z grupy tafluprostu) z powodu uzyskania niewystarczającej skuteczności monoterapii (terapia nie była wystarczająca do osiągnięcia ciśnienia śródgałkowego na poziomie <20 mmHg). Kolejnych 2 (5,0%) chorych (1 (2,5%) chory z grupy bimatoprostu i 1 (2,5%) chory z grupy latanoprostu) utracono z okresu obserwacji.</p> <p>Liczba ośrodków: 1;</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy (badanie trwało od czerwca 2015 do grudnia 2016 roku, tj. łącznie 19 miesięcy);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; w celu porównania 4 małych prób zastosowano test ANOVA a następnie test post-hoc Dunnetta</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja badana: Chorzy biorący udział w badaniu zostali losowo przydzieleni do otrzymywania codziennie, przez 6 miesięcy, jednego z 4 analogów prostaglandyn:</p> <p>-8 (25%) chorych stosowało 0,01% bimatoprost (z 0,02% (0,3mg/ml) BAK (chlorek benza koniowy));</p> <p>-7 (21,9%) chorych stosowało 0,005% latanoprost (z 0,02% (0,2mg/ml) BAK);</p> <p>-8 (25%) chorych stosowało 0,004% trawoprost (z 0,001% polyquad);</p> <p>-9 (28,1%) chorych stosowało 0,0015% tafluprost (bez konserwantu).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli z nowozdiagnozowaną pierwotną jaskrą z otwartym kątem przesączania; - brak wcześniejszego leczenia lekami przeciwjaskrowymi (ciśnienie śródgałkowe kontrolowane było monoterapią); - brak jakiegokolwiek choroby powierzchni ocznej (w tym przedniego lub tylnego zapalenia powiek, zapalenia rogówki, ospałości gałki ocznej i pęcherzykowego lub brodawkowatego zapalenia spojówek) lub jakiegokolwiek innej patologii ocznej w momencie włączenia; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> · wiek poniżej 18 lat; · wyn ki badania powierzchni ocznej na początku badania: obecność powiązanej patologii ocznej; · stosowanie leków wpływających na powierzchnię oka; · zaawansowana jaskra niekontrolowana przez monoterapię; · jakiegokolwiek zapalenie błony naczyniowej oka lub zabieg chirurgiczny usuwania zaćmy w ciągu jednego miesiąca przed dniem włączenia do badania; 	<ul style="list-style-type: none"> - ciśnienie śródgałkowe [mmHg] - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Fogagnolo 2015 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme International</p>	<p>Badanie randomizowane, otwarte (maskowane dla obserwatora), jednośrodkowe Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą listy numerów losowo przydzielonych chorym; Zaślepienie: badanie otwarte (maskowanie jedynie obserwatora); Opis metody zaślepienia: n/d (wskazano jedynie, iż zastosowano maskowanie osób wykonujących pomiary i badaczy) Opis utraty chorych z badania: brak danych; Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania; Liczba ośrodków: 1 (Włochy); Okres obserwacji: 12 miesięcy Analiza statystyczna: p = 0,05; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> radioterapii – jeżeli nie stosowano leczenia systemowego Interwencja badana: Codzienna jednorazowa aplikacja tafluprostu (0,0015%) bez środka konserwującego do worka spojówkowego obu oczu Interwencja kontrolna: Codzienna jednorazowa aplikacja latanoprostu (0,005% + 0,02% BAK) do worka spojówkowego obu oczu. Leczenie wspomagające: chorzy zostali poinstruowani, aby w trakcie udziału w badaniu nie stosować żadnych innych leków poza tymi, jakie zostały im przyporządkowane w badaniu</p>	<p>Kryteria włączenia: - zdiagnozowane nadciśnienie śródgałkowe; - zdiagnozowana jaskra pierwotna z otwartym kątem przesączania, jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji lub jaskra z normalnym ciśnieniem, według wytycznych Europejskiego Towarzystwa ds. jaskry; - brak uprzedniego stosowania środków obniżających ciśnienie śródgałkowe; - brak stosowania kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium jako konserwant przez co najmniej 6 miesięcy poprzedzających badanie; negatywny wynik barwienia fluoresceiną w momencie rozpoczęcia badania; - brak zauważalnych objawów chorób gałki ocznej.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - brak pisemnej zgody na przystąpienie do badania; - wiek poniżej 18 r.ż.; - schorzenia oczu mogące zaburzać wyniki badania albo stanowić zagrożenie dla zdrowia uczestnika; - schorzenia oczu wymagające stosowania kropli do oczu w dalszej fazie badania np. zespół suchego oka; - zamknięty lub zamykający się kąt przesączania lub przebyty w przeszłości ostry atak jaskry zamykającego się kąta; - operacja okulistyczna lub trabekuloplastyka z użyciem lasera argonowego w czasie roku poprzedzającego badanie; - zapalenie lub infekcja oka przebyta na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; - obecność następujących schorzeń: suchość oka, zapalenie powiek o przebiegu od umiarkowanego do ostrego, trądzik różowaty, zespół Sjögrena, skrzydlik, używanie soczewek kontaktowych; - nadwrażliwość na chlorek benzalkonium lub którąkolwiek inną substancję użytą w badaniu; - schorzenia rogówki; - cukrzyca; - jakiegokolwiek inne schorzenia w ocenie specjalisty wykluczające z udziału w badaniu; - osoby poddane chirurgii refrakcyjnej; - kobiety w ciąży lub niestosujące odpowiednio dobranej metody antykoncepcji; - brak możliwości dostosowania się do planu leczenia i wizyt kontrolnych.</p>	<p>- ciśnienie śródgałkowe [mmHg] - profil bezpieczeństwa</p>
<p>Ikeda 2016 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> b/d;</p>	<p>Badanie randomizowane, skrzyżowane, otwarte, jednośrodkowe Do badania włączono 30 chorych, których następnie losowo rozdzielono na dwie grupy:</p>	<p>Kryteria włączenia -chorzy na jaskrę normalnego ciśnienia Japończycy; -przynajmniej 4 tygodniowa monoterapia LAT w Klinice Jaskry w Kyoto (Glaucoma Special Clinic of</p>	<p>- ciśnienie śródgałkowe [mmHg] - profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>LAT (Lat-to-Taf) TAF (Taf-to-Lat); Opis metody randomizacji: nie; Zaślepienie: brak; Opis metody zaślepienia: n/d; Opis utraty chorych z badania: podano informację, że z badania nie utracono żadnego chorego; Wyniki dla populacji ITT: nie; Liczba ośrodków: 1 (Japonia); Okres obserwacji: 12 tygodni + 12 tygodni (od marca 2009 do marca 2011 roku); Analiza statystyczna: analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu t-Studenta i dokładnego testu Fishera; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> Interwencja badana/kontrolna: chorzy stosujący Lat w monoterapii zostali podzieleni na dwie grupy: LAT przez 12 tygodni, po upływie których następowała zmiana terapii na TAF trwającą 12 kolejnych tygodni; TAF przez 12 tygodni, po upływie których następowała zmiana terapii na LAT trwającą 12 kolejnych tygodni; Nie przedstawiono danych dotyczących dawkowania analizowanych interwencji.</p>	Kyoto Prefectural University of Medicine);	
<p>Mastropasqua 2013 <u>Źródło finansowania:</u> b/d</p>	<p>Badanie randomizowane, otwarte (maskowane dla obserwatora), jednoośrodkowe, Opis metody randomizacji: tak, kod randomizacji wygenerowany komputerowo; Zaślepienie: badanie otwarte (maskowanie jedynie dla obserwatora); Opis metody zaślepienia: brak; Opis utraty chorych z badania: brak danych; Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania; Sponsor: brak danych; Liczba ośrodków: 1 (Włochy); Okres obserwacji: 6 miesięcy; Analiza statystyczna: $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>. Interwencja badana (TAF): Codzienna aplikacja TAF (FP tafluprost 0,0015%) do worka spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00. Interwencja badana (LAT): Codzienna aplikacja LAT (latanoprost 0,005%) do worka spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00. Interwencja kontrolna (LAT + BAK): Codzienna aplikacja kropli LAT (latanoprost 0,005%) + BAK (chlorek benzalkoniowy) 0,02% do worka spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00. Interwencja kontrolna (roztwór soli fizjologicznej): Codzienna aplikacja kropli zbufovanego roztworu soli</p>	<p>Kryteria włączenia: - nowo zdiagnozowana jaskra pierwotna z otwartym kątem przesączania; - brak uprzedniej terapii podawanymi do oka lekami obniżającymi ciśnienie śródgałkowe; - do badania włączono również 30 osób zdrowych (grupa kontrolna). Kryteria wykluczenia: - układowa, dotycząca powierzchni oka lub wewnątrzgałkowa choroba zapalna przebyta w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie; - leczenie układowe bądź stosowane miejscowo w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie, mogące znacząco oddziaływać na powierzchnię gałki ocznej; - przebyte operacje okulistyczne lub zabiegi trabekuloplastyki laserowej; uraz oka; - zaawansowane stadium jaskry (średnie odchylenie > 15 dB, stopień 3 lub wyższy wg. <i>Glaucoma Staging System</i> Mills'a); - stosowanie soczewek kontaktowych; - ciąża.</p>	<p>- ciśnienie śródgałkowe [mmHg] - profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	fizjologicznej (PBS) do worka spojówkowego oka, aplikacja o godzinie 21:00.		
<p>Mizoguchi 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b/d</p>	<p>Badanie prospektywne, randomizowane, skrzyżowane, otwarte, wieloośrodkowe Opis metody randomizacji: nie Zaślepienie: brak Opis metody zaślepienia: n/d Opis utraty chorych z badania: tak (10 chorych (11,1%) utracono z powodu zmiany miejsca zamieszkania i braku kontynuacji wizyt, 3 chorych (3,3%) zrezygnowało ze względu na przekrwienie spojówek i podrażnienie oka, 2 chorych (2,2%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leku, 1 chorego (1,1%) z powodu operacji jaskry w trakcie trwania badania); Wyniki dla populacji ITT: tak Liczba ośrodków: 6 (brak dokładniejszych danych) Okres obserwacji: 15 miesięcy Analiza statystyczna: p = 0,05 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> Interwencja badana: TAF 0,0015% (Tapros®) Interwencja kontrolna: TRAW 0,004% (Travatan® Z) Nie przedstawiono dokładniejszych danych dotyczących dawkowania porównywanych interwencji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli w wieku powyżej 20 lat; - skorygowana ostrość wzroku powyżej 0,1; - brak uprzedniego leczenia jaskry lub przejście co najmniej czterotygodniowego okresu wymywania po zakończeniu terapii przeciwwąskowej; -powtarzalny wynik oceny pola widzenia z utratą skupienia niższą niż 20% i stopniem fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych odczytów niższym niż 30%, mierzony przy pomocy perymetru Humphrey'a z zastosowaniem SITA 24-2 (ang. <i>Swedish interactive thresholding algorithm</i>); -chorzy z jaskrą normalnego ciśnienia spełniający wymienione warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność jaskrowej neuropatii tarczy nerwu wzrokowego z towarzyszącymi ubytkami w polu widzenia; • wynik badania z użyciem algorytmu SITA 24-2 wskazujący na zakres „poza normalnym limitem” w teście GHT (ang. <i>glaucoma hemifield test</i>) oraz na obecność skupiska trzech • przyległych punktów znajdujących się poniżej normy dla zdrowych osób w analogicznym wieku, nieprzecinających horyzontalnego meridianu; • obecność otwartego kąta przesączania (ocena gonioskopijna); • ciśnienie śródgałkowe niższe niż 21 mmHg (mierzone w trakcie co najmniej trzech wizyt poprzedzających badanie lub w trakcie pomiaru bazowego po etapie wymywania). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -chorzy z zespołem pseudoeksfaliacji; -chorzy z retinopatią cukrzycową (klasa All w klasyfikacji Fukuda, lub gorsza); -chorzy z defektem pola widzenia ze średnim odchyleniem ≤ -15dB; -chorzy z wadą ≤ -6D; -chorzy po urazie okulistycznym, chorobie zapalnej oka, okulistycznym zabiegu chirurgicznym lub trabekuloskopii laserowej; -chorzy z zapaleniem spojówek, zespołem suchego oka, chorobami skórnymi w okolicach oczu mogącymi wpływać na wyniki badania; -kobiety w ciąży, karmiące lub zamierzające w najbliższym czasie zająć w ciążę; -chorzy uprzednio nieprzestrzegający zaleceń dotyczących terapii; -chorzy, którzy w przeciągu poprzedniego miesiąca uczestniczyli w innym badaniu;</p>	<p>- ciśnienie śródgałkowe [mmHg] - profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Traverso 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Santen Oy</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy II, prowadzone w grupach równoległych, z aktywną grupą kontrolną, wieloośrodkowe, międzynarodowe Opis metody randomizacji: tak; randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków, przeprowadzona oddzielnie dla każdego państwa; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis metody zaślepienia: tafluprost i latanoprost zostały umieszczone w jednakowych opakowaniach. Latanoprost został przepakowany do butelek identycznych jak tafluprost przez sponsora badania; Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono łącznie 2 (5,3%) spośród 38 zrandomizowanych chorych: w grupie TAF: łącznie utracono 1 (5,3%) z 19 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; w grupie LAT: łącznie utracono 1 (5,3%) z 19 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; Wyniki dla populacji ITT: w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar skuteczności. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar bezpieczeństwa. Liczba ośrodków: 3 (Włochy, Finlandia); Okres obserwacji: 6 tyg. TAF względem LAT; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p=0,05; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> Interwencja badana: TAF w stężeniu 0,0015%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00 w pozycji siedzącej. Lek zawierał chlorek benzalkoniowy w stężeniu 0,1 mg/ml. Interwencja kontrolna: LAT w stężeniu 0,005%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00 w pozycji siedzącej. Lek zawierał chlorek benzalkoniowy w stężeniu 0,2 mg/ml. Leki podawano przez 6 tygodni.</p>	<p>-chorzy z historią chorób naczyniowo – mózgowych lub dotyczących wątroby.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18. r.ż.; - zdiagnozowana jaskra pierwotna otwartego kąta, jaskra torebkowa lub nadciśnienie oczne; - ciśnienie śródgałkowe wynoszące 22-34 mmHg w co najmniej jednym oku; -zgoda na postępowanie zgodnie z instrukcjami; -pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża; - niekontrolowana choroba układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego w przebiegu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania; -zdiagnozowana alergja lub nadwrażliwość na badane leki lub ich składniki, w tym na chlorek benzalkoniowy; - inna choroba oczu w wywiadzie (inna niż jaskra).</p>	<p>- ciśnienie śródgałkowe [mmHg] - profil bezpieczeństwa - odpowiedź na leczenie</p>
<p>Uusitalo 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Santen Oy</p>	<p>Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18. r.ż.; - zdiagnozowana jaskra otwartego kąta (jaskra pierwotna otwartego kąta, jaskra barwnikowa lub jaskra torebkowa) lub nadciśnienie oczne;</p>	<p>- ciśnienie śródgałkowe [mmHg] - profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Opis metody randomizacji: nie; w badaniu podano jedynie informację, że chorych stratyfikowano do grup w zależności od wcześniejszego zastosowania prostaglandyn;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tafluprost i latanoprost zostały umieszczone w jednakowych butelkach i kartonach, zawierających informacje o numerze badania, numerze chorego, sposobie dozowania leku oraz inne ważne informacje dla chorych oraz badaczy;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, do 24. miesiąca z badania utracono łącznie 131 (24,6%) spośród 533 zrandomizowanych chorych:</p> <p>w grupie TAF: łącznie utracono 84 (31,2%) z 269 chorych;</p> <p>W grupie LAT: łącznie utracono 47 (17,8%) z 264 chorych;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar skuteczności. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar bezpieczeństwa.</p> <p>Liczba ośrodków: 49 (8 państw);</p> <p>Okres obserwacji: 24 miesiące: TAF względem LAT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> TAF względem LAT</p> <p>Interwencja badana: TAF w stężeniu 0,0015%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00.</p> <p>Interwencja kontrolna: LAT w stężeniu 0,005%, jedna kropla do dolnego załamka zajętego oka/oczu codziennie o 20:00.</p> <p>Oba leki zawierały chlorek benzalkoniowy jako środek konserwujący.</p>	<p>-nieleczone (po okresie wymywania*) ciśnienie śródgłowe wynoszące 22-34 mmHg w co najmniej jednym oku w badaniu początkowym o godzinie 8:00;</p> <p>- średnia najlepsza skorygowana ostrość wzroku mierzona na standaryzowanej tablicy ETDRS (ang. <i>the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Chart</i>) wynosząca +0,6 logarytm najmniejszego kąta rozdzielczość (ekwiwalent na tablicy Snellena wynoszący 20/80) lub więcej w każdym oku;</p> <p>- zgoda na postępowanie zgodnie z zaleceniami;</p> <p>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>- ciąża, karmienie piersią, planowanie ciąży lub brak skutecznych metod antykoncepcji;</p> <p>-wcześniejsze stosowanie tafluprostu w badaniu klinicznym;</p> <p>- niekontrolowana choroba układowa (np. nadciśnienie, cukrzyca);</p> <p>- wcześniejsza operacja filtracyjna lub inna operacja okulistyczna (w tym zabiegi laserowe na oczu) w przeciągu 6 miesięcy poprzedzających badania przesiewowe w leczonym oku/oczach;</p> <p>- ciśnienie śródgłowe ≥ 34 mmHg w chwili rozpoczęcia badania;</p> <p>- zmiana dotychczasowej terapii choroby przewlekłej, która mogłaby znacząco wpłynąć na ciśnienie śródgłowe lub wyniki badania (w przeciągu 30 dni poprzedzających badania przesiewowe) lub przewidywana zmiana podczas trwania badania;</p> <p>- zdiagnozowana alergia lub nadwrażliwość na badane leki lub ich składniki, w tym na chlorek benzalkoniowy;</p> <p>użycie szkieł kontaktowych podczas badania przesiewowego lub w czasie trwania badania;</p> <p>- inna aktywna zewnętrzna choroba oczu, zapalenie lub zakażenie oka i/lub powiek w przeciągu 3 miesięcy poprzedzających początek badania;</p> <p>- choroba oczu lub stan, która w opinii badacza, stanowiłaby ryzyko dla chorego lub mogłaby zaburzać wyniki badania lub ingerować w uczestnictwo chorego w badaniu;</p> <p>- nieprawidłowość rogówki lub inna choroba uniemożliwiająca wiarygodny wynik tonometrii aplanacyjnej;</p> <p>- kąt przesączenia < 2 stopnie zgodnie z klasyfikacją Schaffera mierzony podczas gonioskopii;</p> <p>- zaawansowane upośledzenie pola widzenia;</p> <p>- chorzy, którzy nie mogą bezpiecznie przerwać dotychczasowej terapii podczas okresu wymywania;</p> <p>- stosowanie innych leków niż badane leki w czasie trwania badania;</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- nadużywanie alkoholu lub leków; - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym badający dany lek lub w ciągu ostatnich 30 dni.	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Załączniki AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 15.7.2 „Badania obserwacyjne”.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badań klinicznych El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015, Mastropasqua 2013 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	El Hajj Moussa 2018		Fogagnolo 2015		Mastropasqua 2013	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)						
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niemożliwe do określenia	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą listy numerów losowo przydzielonych chorym	Niskie ryzyko błędu	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Randomizacji dokonano za pomocą listy numerów losowo przydzielonych chorym	Niskie ryzyko błędu	Kod randomizacji wygenerowany komputerowo	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak (zastosowano tylko maskowanie w trakcie wykonywania pomiarów ciśnienia śródgałkowego)	Wysokie ryzyko błędu	Maskowanie jedynie obserwatora	Wysokie ryzyko błędu	Maskowanie jedynie dla obserwatora	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Zastosowano maskowanie osób wykonujących pomiary oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu	Zastosowano jedynie maskowanie obserwatora	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)						

Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania nie została przedstawiona	Wysokie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania nie została przedstawiona	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)						
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badań klinicznych Uusitalo 2010, Traverso 2010 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Uusitalo 2010		Traverso 2010	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)				
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Brak opisu metody przydziału do grup. W badaniu podano jedynie informację, że chorych stratyfikowano do grup w zależności od wcześniejszego zastosowania prostaglandyn	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków, przeprowadzona oddzielnie dla każdego państwa	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Tafluprost i latanoprost zostały umieszczone w jednakowych butelkach i kartonach, zawierających informacje o numerze badania, numerze	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Tafluprost i latanoprost zostały umieszczone w jednakowych opakowaniach. Latanoprost został przepakowany do butelek	Niskie ryzyko błędu

	chorego, sposobie dozowania leku oraz inne ważne informacje dla chorych oraz badaczy		identycznych jak tafluprost przez sponsora badania	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)				
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badań klinicznych Uusitalo 2010, Traverso 2010 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Ikeda 2016		Mizoguchi 2012	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)				
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak zaślepienia	Wysokie ryzyko błędu	Brak zaślepienia	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena	Nie podano informacji na temat	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat	Ryzyko niemożliwe do określenia

powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania		zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)				
Inne źródła błędów	Badanie typu <i>cross-over</i> – ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>)	Wysokie ryzyko błędu	Badanie typu <i>cross-over</i> – ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>)	Wysokie ryzyko błędu

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „stosunkowo niska jakość badań randomizowanych dotyczących oceny TAF PF;
- liczby chorych, u których stwierdzono wystąpienie/brak zdarzenia obliczone na podstawie odsetków mogą nieznacznie różnić się od rzeczywistych (nie zawsze wartość procentowa była podana przez autorów badania z wystarczającą do przeprowadzenia precyzyjnych obliczeń dokładnością);
- część danych odczytano z wykresów;
- część badań dotyczy populacji azjatyckiej (nie zidentyfikowano dowodów na różnice w skuteczności i bezpieczeństwie terapii poszczególnymi prostaglandynami ze względu na rasę chorych, jednak populacja azjatycka może nie być populacją reprezentatywną dla wnioskowania na ten temat);
- w badaniu Erb 2011 nie podano wartości dla jakiej wykonano obliczenia %, założono więc, że N odpowiada ogólnej liczbie oczu ocenianych w badaniu;
- w badaniu El Hajj Moussa 2018 autorzy nie podali informacji o liczbie oczu poddanych analizie, jednak ze względu na fakt, iż wszyscy chorzy zakraplali obydwie oczy, biorących udział w badaniu. Na potrzeby niniejszej analizy dokonano przeliczenia liczby chorych na liczbę oczu (liczba chorych x 2).”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań porównujących preparat taflotan bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących. Zarówno w polskich wytycznych praktyki klinicznej leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta PTO 2017 jak i AAO 2017 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. W związku z powyższym w opinii analityków należałoby wykonać porównanie preparatu TAF bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.
- Brak długookresowych badań porównujących skuteczność TAF z komparatorami. Okres obserwacji pacjentów w przedstawionych badaniach wynosił od 6 tygodni do 24 miesięcy, przy czym większość z badań trwała 6 miesięcy lub mniej.

- Brak badań porównujących taflotanu bez konserwantów z komparatorami zawierającymi konserwanty w populacji pacjentów nietolerujących konserwanty.
- Ze względu na ograniczone dane dotyczące tolerancji tafluprostu bez środka konserwującego i wobec braku wykazania poprawy w zakresie stosowania się do zaleceń lekarza (ang. compliance) trudno jest określić dodatkowy wpływ, jaki Saflutan (tafluprost) ma na przebieg/nasilenie choroby i jakość życia, co zostało podkreślone w rekomendacjach HAS 2011.
- W badaniach porównujących TAF bez środka konserwującego z TAF zawierającym konserwanty wykazano brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do zmiany ciśnienia śródgałkowego. Jednakże liczba zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniu Hamacher 2008 była wyższa w grupie TAF bez środka konserwującego (N=43, n = 11, 25,6%) niż w grupie TAF z środkiem konserwującym (N=42, n = 7, 16,7%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było przekrwienie oka / spojówki. Sugeruje to, iż zastosowanie TAF, bez względu na zawartość środka konserwującego, może przyczynić się do przekrwień oka bądź spojówki.
- Według Wnioskodawcy „Uzyskane wyniki wskazują, iż tafluprost (niezależnie od obecności środka konserwującego) jest lekiem skutecznym w zakresie najważniejszego celu terapeutycznego w analizowanej populacji chorych jakim jest redukcja ciśnienia śródgałkowego. Skuteczność ta jest porównywalna z LAT, TRAW i BIM. Pojedyncze wyniki świadczące o przewadze, której z opcji terapeutycznych należy interpretować z ostrożnością z uwagi na niską wiarygodność z badań z których pochodzą w szczególności w zakresie metodyki i populacji, której dotyczą.” Należy wskazać, że wyniki analizy skuteczności dla porównania TAF względem BIM wykazały istotne statystycznie różnice wskazujące na większą redukcję ciśnienia śródgałkowego w grupie BIM dla populacji ogółem, natomiast u chorych z ciśnieniem śródgałkowym ≥ 16 mmHg redukcja ta była wyższa w grupie chorych poddanych terapii TAF niż w grupie BIM.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Ocena skuteczności TAF względem LAT została wykonana w oparciu o wyniki 5 badań randomizowanych:

- El Hajj Moussa 2018;
- Fogagnolo 2015;
- Mastropasqua 2013;
- Traverso 2010;
- Uusitalo 2010.

Badania El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015 oraz Mastropasqua 2013 dotyczą porównania tafluprostu bez środka konserwującego względem latanoprostu z konserwantem, natomiast badania Traverso 2010 i Uusitalo 2010 zostały przeprowadzone dla porównania tafluprostu ze środkiem konserwującym względem latanoprostu z konserwantem.

Dodatkowo przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności TAF względem LAT w populacji osób z jaskrą normalnego ciśnienia (NTG) na podstawie randomizowanego, prospektywnego, krzyżowego badania Ikeda 2016 (w badaniu nie przedstawiono danych na temat obecności konserwantu w produkcie zawierającym tafluprost). Wyniki przedstawiono dla pierwszych 12 tygodni, w których osoby uczestniczące w badaniu otrzymywały jedynie TAF lub LAT.

Ocena skuteczności TAF względem LAT na podstawie badań randomizowanych

1) Ciśnienie śródgałkowe

- a) Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego

Tabela 16. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
El Hajj Moussa 2018	Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]	6 mies.	18,11 (2,42)	18	17,43 (2,57)	14	0,68 (-1,07; 2,43)	NIE
Fogagnolo 2015			14,2 (2,7)	32	14,2 (2,4)	35	0,00 (-1,23; 1,23)	NIE
Mastropasqua 2013			17,0 (0,89)	15	16,68 (1,4)	15	0,32 (-0,52; 1,16)	NIE
Wynik metaanalizy badań El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015 i Mastropasqua 2013			n/d	65	n/d	64	0,28 (-0,36; 0,92)	NIE
Fogagnolo 2015		12 mies.	14,3 (3,1)	32	14,9 (1,7)	35	-0,60 (-1,81; 0,61)	NIE

Wyniki dotyczące średnich wartości ciśnienia śródgałkowego uzyskane z 3 badań randomizowanych wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF PF i LAT w okresach obserwacji od 6 do 12 miesięcy. Według autorów badania we wszystkich poddanych analizie badaniach redukcja ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowych była istotna statystycznie, zarówno w grupach badanych, jak i kontrolnych.

Tabela 17. Ciśnienie śródgałkowe dla porównania TAF względem LAT (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ikeda 2016	Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]	12 tyg.	11,1 (b/d)	15	10,6 (b/d)	15	0,5 (n/o)	NIE**

*liczba oczu, **według danych wskazanych przez autorów badania

b) Dzielne ciśnienie śródgałkowe

Tabela 18. Zmiana wartości dziennego ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowej dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Uusitalo 2010	Zmiana wartości dziennego ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowej [mmHg]	24 mies.	-7,1 (b/d) [#]	269	-7,7 (b/d) ^{##}	264	0,6 (b/d; b/d) ^{*, ^}	NIE**

*wartość wskazana przez autorów badania (analiza ANOVA) wynosiła 0,95 (b/d; 1,38), ^wartość dla analizy ANCOVA wynosiła 1,20 (b/d; 1,52), **w badaniu przyjęto hipotezę *non-inferiority* dla tego punktu końcowego. Hipoteza ta została potwierdzona w przypadku analizy ANOVA (natomiast nie dla ANCOVA), gdyż zgodnie z założeniem granica górnego przedziału ufności mogła wynosić maks. 1,5 mmHg, #redukcja względem wartości początkowej o 29,1%, ## redukcja względem wartości początkowej o 32,2%

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *Uusitalo 2010* była zmiana wartości dziennego ciśnienia śródgałkowego po 24 miesiącach terapii względem wartości początkowej. Dla tego punktu końcowego przyjęto hipotezę badawczą *non-inferiority*. Na podstawie pierwszorzędownego punktu końcowego potwierdzono hipotezę

non-inferiority dla porównania TAF względem LAT na podstawie analizy ANOVA w populacji ITT (górna wartość 95% przedziału ufności wyniosła odpowiednio 1,38 a granica dla hipotezy *noninferiority* została określona na poziomie 1,5 mmHg). Wskazuje, to że tafluprost jest nie mniej skuteczny względem latanoprostu w zakresie zmiany dziennego ciśnienia śródgałkowego. Wyniki te zostały potwierdzone dla populacji zgodnej z protokołem badania, gdzie szacowana różnica między grupami wynosiła po 24 miesiącach terapii 0,75 mmHg (górna granica przedziału ufności: 1,32) według analizy ANOVA.

W odniesieniu do analizy dziennego ciśnienia śródgałkowego przeprowadzonej po 24 miesiącach na podstawie badania *Uusitalo 2010*, wykazano istotną statystycznie przewagę latanoprostu nad analizowaną interwencją. Dane wykorzystane do przeprowadzenia tej analizy zostały odczytane z wykresu.

W przypadku analizy dla populacji zgodnej z protokołem badania szacowana różnica między grupami nie była istotna statystycznie i wynosiła po 42 i 43 dniach terapii 0,056 mmHg (95% CI -1,497 do 1,608 mmHg, p=0,942) według analizy RMANOVA.

2) Odpowiedź na leczenie

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n(%)	N	n(%)	N			
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja IOP									
Traverso 2010	≥15%	6 tyg.	16 (88,9)	18	15 (83,3)	18	1,60 (0,23; 10,94)	0,06 (-0,17; 0,28)	NIE
	≥20%		14 (77,8)	18	9 (50,0)	18	3,50 (0,83; 14,85)	0,28 (-0,02; 0,58)	NIE
	≥25%		10 (55,6)	18	9 (50,0)	18	1,25 (0,34; 4,64)	0,06 (-0,27; 0,38)	NIE
	≥30%		9 (50,0)	18	8 (44,4)	18	1,25 (0,34; 4,64)	0,06 (-0,27; 0,38)	NIE

Nie wykazano znamiennej różnicy statystycznej między grupami w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem TAF i LAT definiowanej jako redukcja IOP o odpowiednio co najmniej 15%, 20%, 25% oraz 30%.

Ocena skuteczności TAF względem TRAW na podstawie badań randomizowanych

Ocena skuteczności tafluprostu PF względem trawoprostu zawierającego środek konserwujący została przeprowadzona na podstawie badania *El Hajj Moussa 2018*. Analiza została przeprowadzona na podstawie oceny: średniej wartości ciśnienia śródgałkowego; odpowiedzi na leczenie.

1) Ciśnienie śródgałkowe

a) Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego

Tabela 20. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
El Hajj Moussa 2018	Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]	6 mies.	18,11 (2,42)	18	16,88 (1,13)	16	1,23 (-0,02; 2,48)	NIE

Wyniki analizy statystycznej wyników uzyskanych w badaniu *El Hajj Moussa 2018* wskazują na brak znamiennej różnicy statystycznej między TAF PF i TRAW w odniesieniu do wartości ciśnienia śródgałkowego uzyskanej w czasie 6 miesięcy.

Tabela 21. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW (populacja NTG)

Badanie	Punkt	OBS	TAF	TRAW	MD (95% CI)	IS
---------	-------	-----	-----	------	-------------	----

	końcowy		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Mizoguchi 2012	Populacja ogółem	12 tyg.	13,2 (2,3)	90	13,2 (2,3)	90	0,00 (-0,67; 0,67)	NIE
	Podgrupa z Początkowym IOP \geq 15 mmHg		14,0 (2,0)	57	14,2 (2,2)	54	-0,20 (-0,98; 0,58)	NIE
	Podgrupa z Początkowym IOP <15 mmHg		11,7 (1,9)	33	11,7 (1,5)	36	0,00 (-0,81; 0,81)	NIE

Na podstawie badania Mizoguchi 2012 dotyczącego populacji chorych na NTG nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami TAF i TRAW w odniesieniu do średnich wartości ciśnienia śródgałkowego uzyskanych po 12 tygodniach terapii w populacji ogółem oraz w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na średnie IOP na początku udziału w badaniu.

2) Odpowiedź na leczenie

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem TRAW (populacja NTG)

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n(%)	N	n(%)	N			
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja IOP – populacja ogółem									
Mizoguchi 2012	\geq 10%	12 tyg.	65 (72,2)	90	56 (62,2)	90	1,58 (0,84; 2,96)	0,10 (-0,04; 0,24)	NIE
	\geq 20%		33 (36,7)	90	32 (35,6)	90	1,05 (0,57; 1,93)	0,01 (-0,13; 0,15)	NIE
	\geq 30%		7 (7,8)	90	5 (5,6)	90	1,43 (0,44; 4,70)	0,02 (-0,05; 0,10)	NIE
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja IOP – podgrupa z początkowym IOP \geq15 mmHg									
Mizoguchi 2012	\geq 10%	12 tyg.	43 (75,4)	57	37 (68,5)	54	1,41 (0,61; 3,25)	0,07 (-0,10; 0,24)	NIE
	\geq 20%		26 (45,6)	57	23 (42,6)	54	1,13 (0,53; 2,39)	0,03 (-0,15; 0,21)	NIE
	\geq 30%		6 (10,5)	57	3 (5,6)	54	2,00 (0,47; 8,43)	0,05 (-0,05; 0,15)	NIE
Odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja IOP – podgrupa z początkowym IOP <15 mmHg									
Mizoguchi 2012	\geq 10%	12 tyg.	22 (66,7)	33	19 (52,8)	36	1,79 (0,67; 4,75)	0,14 (-0,09; 0,37)	TAK/NIE*
	\geq 20%		7 (21,2)	33	9 (25,0)	36	0,81 (0,26; 2,49)	-0,04 (-0,24; 0,16)	NIE
	\geq 30%		1 (3,0)	33	2 (5,6)	36	0,53 (0,05; 6,15)	-0,03 (-0,12; 0,07)	NIE

*wynik istotny statystycznie wg autorów badania ($p=0,045$)

Na podstawie wyników badania Mizoguchi 2012, dotyczącego populacji chorych na NTG, nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem TAF i TRAW definiowanej jako redukcja IOP o odpowiednio co najmniej 15%, 20%, 25% oraz 30%. Według autorów badania wykazano znamienne wyższy odsetek chorych poddanych terapii TAF w porównaniu z TRAW, u których stwierdzono redukcję IOP o co najmniej 10% ($p=0,045$). Obliczenia wykonane przez Wnioskodawcę nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Ocena skuteczności TAF względem BIM na podstawie badań randomizowanych

Ocena skuteczności tafluprostu PF względem bimatoprostu zawierającego środek konserwujący została przeprowadzona na podstawie badania El Hajj Moussa 2018. Analiza została przeprowadzona na podstawie oceny średniej wartości ciśnienia śródgałkowego w czasie 6 miesięcy.

Tabela 23. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem BIM

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		TRAW		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
El Hajj Moussa 2018	Ciśnienie śródgałkowe [mmHg]	6 mies.	18,11 (2,42)	18	15,50 (2,93)	16	2,61 (0,79; 4,43)	TAK

Wyniki analizy statystycznej wyników uzyskanych w badaniu El Hajj Moussa 2018 wskazują na istotną statystycznie wyższą skuteczność w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego bimatoprostu w porównaniu do TAF PF w czasie 6 miesięcy. Autorzy badania wskazali, iż w obydwu grupach redukcja ciśnienia śródgałkowego obserwowana w trakcie wizyt kontrolnych po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia była istotna statystycznie względem wartości początkowych. Autorzy badania wskazują również, że pomimo trendu wskazującego na wyższą skuteczność BIM w obniżaniu IOP, w porównaniu do innych prostaglandyn nie wykazano znamiennej różnicy (p=0,112).

Dodatkowe badania (TAF bez środków konserwujących vs TAF zawierający środek konserwujący)

W ramach APD Wnioskodawca przedstawił także wnioski z trzech badań porównujących TAF bez środków konserwujących (PF) względem TAF zawierającego środek konserwujący (Hamacher 2008, Lee 2017, Tokuda 2017).

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

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa TAF względem LAT na podstawie badań randomizowanych

Badania El Hajj Moussa 2018 oraz Mastropasqua 2013 dotyczą porównania tafluprostu bez środka konserwującego względem latanoprostu z konserwantem, natomiast badania Traverso 2010 i Uusitalo 2010 zostały przeprowadzone dla porównania tafluprostu ze środkiem konserwującym względem latanoprostu z konserwantem. Dodatkowo przedstawiono również wyniki porównawczej oceny skuteczności TAF względem LAT w populacji NTG na podstawie randomizowanego, prospektywnego, krzyżowego badania Ikeda 2016 (w badaniu nie przedstawiono danych na temat obecności konserwantu w produkcie zawierającym tafluprost). Wyniki przedstawiono dla pierwszych 12 tygodni, w których osoby uczestniczące w badaniu otrzymywały jedynie TAF lub LAT.

1) Zgony

Wykazano brak znamiennej różnicy pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do częstości występowania zgonów zarówno w czasie 6 tygodni, jak i 24 miesięcy terapii.

Tabela 24. Częstość występowania zgonów dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Traverso 2010	Zgon	6 tyg	0 (0,0)	19	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
Uusitalo 2010*		24 mies.	3 (1,1)	264	3 (1,1)	264	1,00 (0,20; 5,00)	0,00(-0,02; 0,02)	NIE

*zaden ze zgonów nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem

2) Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych, z uwzględnieniem rozkładu działań niepożądanych ze względu na stopień nasilenia analizowano na podstawie 2 badań randomizowanych: El Hajj Moussa 2010, dotyczącego stosowania TAF bez środka konserwującego oraz Uusitalo 2010, w którym ocenie poddano tafluprost z konserwantem. W wyniku porównania TAF względem LAT nie wykazano znamiennej różnicy statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z poddanych ocenie działań niepożądanych. W badaniu Traverso 2010 wskazano, że jedynym niezwiązanym z narządem wzroku działaniem niepożądany wynikającym prawdopodobnie ze stosowanej terapii był jeden przypadek bólu głowy w grupie leczonej latanoprostem.

3) Ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku przeprowadzona na podstawie wyników pochodzących z badań Traverso 2010 i Uusitalo 2010 nie wykazała znamiennej różnicy statystycznie pomiędzy grupami. W badaniu Uusitalo 2010 autorzy badania wskazali, iż wszystkie pozostałe (inne niż wskazane w tabeli) ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu (26 zdarzeń w grupie TAF i 25 zdarzeń w grupie kontrolnej) były to zdarzenia inne niż związane z narządem wzroku i zostały uznane za niezwiązane z leczeniem lub mało prawdopodobnie były związane ze stosowaną terapią. Z kolei w badaniu Traverso 2010 autorzy badania wskazali, iż 1 ciężkie zdarzenie niepożądane (otwór w płamce żółtej / torbiel), wystąpiło u chorego otrzymującego w trakcie badania tafluprost, u którego zmieniono terapię na latanoprost po 43. dniu badania. Zdarzenie niepożądane zostało uznane za niezwiązane ze stosowaną terapią i miało łagodny stopień nasilenia.

Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku dla porównania TAF względem LAT

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF		LAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Traverso 2010	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z narządem wzroku	6 tyg. 1d.	1 (2,6)	19	0 (0,0)	19	7,39 (0,15; 372, 38)	0,05 (-0,08; 0,19)	NIE
Uusitalo 2010		24 mies.	3 (1,1)	264	1 (0,4)	264	3,02 (0,31; 29,25)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

4) Zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych innych niż związane z narządem wzroku ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z narządem wzroku ogółem oraz poszczególnych zaburzeń odnotowanych w obrębie narządu wzroku. Znamiennej statystycznie, niższą częstość występowania zwiększonego wzrostu rzęs odnotowano w grupie TAF bez środka konserwującego w porównaniu z LAT ze środkiem konserwującym w czasie 6 miesięcy. W badaniach Traverso 2010 oraz Uusitalo 2010 wskazano, iż nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie stopnia nasilenia czy przyczyny wystąpienia zdarzeń niepożądanych innych niż związanych z narządem wzroku. W badaniu Traverso 2010 przedstawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem ich stopnia nasilenia. Poszczególne zaburzenia w obrębie narządu wzroku występowały w obydwu grupach chorych z niewielką częstością. Nie przedstawiono ich w postaci liczby chorych z poszczególnymi zdarzeniami. W badaniu Fogagnolo 2015 wskazano, iż w trakcie trwania badania nie zaobserwowano żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych oraz nie odnotowano ich również w okresie po zakończeniu badania.

5) Ocena zaburzeń powierzchni oka

a) Ocena OSDI

W badaniach El Hajj Moussa 2018 oraz Matsopasqua 2013 subiektywna ocena tolerancji stosowanych leków została wykonana w oparciu o wyniki w skali oceny choroby powierzchni oka, OSDI (ang. Ocular Surface Disease Index), po 6 miesiącach leczenia. Wynik uzyskany w skali OSDI zawiera się w zakresie od 0 do 100. Im wyższy wynik tym wyższe nasilenie choroby powierzchni oka. W obydwu badaniach chorzy stosowali TAF bez konserwantu. W wyniku metaanalizy wyników tych badań wykazano znamiennej statystycznie przewagę TAF nad LAT z BAK w odniesieniu do nasilenia choroby powierzchni oka ocenianej w skali OSDI. W grupie badanej nasilenie choroby było znacząco niższe.

b) Ocena stabilności filmu łzowego

Analiza danych dotyczących średniego czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT, ang. tear break-up-time) nie wykazała istnienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT dla wszystkich poddanych ocenie okresów obserwacji.

c) Test Schirmera

Na podstawie badań Fogagnolo 2015 oraz Mastropasqua 2013 przeprowadzono analizę średnich wartości uzyskanych przez chorych w teście Schirmera (test stosowany w celu oceny całkowitej ilości wydzielanych łez pomocny w diagnostyce zespołu suchego oka). Analiza wyników dla 3, 6, 9 i 12 miesięcy wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

d) Zaczerwienienie spojówek

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany wyniku w skali dotyczącej oceny przekrwienia (w badaniu Traverso 2010) / zaczerwienienia (w badaniu Uusitalo 2010) spojówek na podstawie badań dotyczących porównania TAF względem LAT (obydwa stosowane z konserwantami).

W badaniu Traverso 2010 wskazano, że w czasie trwania leczenia u większości chorych w każdej grup nie odnotowano przekrwienia spojówek. Największy wzrost średniej liczby chorych z przekrwieniem spojówek nastąpił w dniu 7. badania. Większość przypadków została określona jako łagodna i została sklasyfikowana w 5-cio stopniowej skali (0-5) jako wartość poniżej 1. Największy wzrost zdefiniowany jako zmiana o 2 punkty na skali nasilenia wystąpił u 3 chorych z obu grup. Po dniu 7. badania przekrwienie spojówek było bardziej widoczne w grupie LAT. Do momentu zakończenia badania zaczerwienienie spojówek powróciło do poziomu wyjściowego. Różnice pomiędzy grupami nie zostały uznane za istotne statystycznie. W badaniu Uusitalo 2010 w trakcie leczenia u większości chorych w każdej grup nie odnotowano zaczerwienienia spojówek lub miało ono łagodny stopień nasilenia. Jeśli pogorszenie było obserwowane (≥ 1 punkt na skali nasilenia), to głównie w 2. tygodniu a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W 24. miesiącu terapii średni wzrost wyniku na skali oceniającej zaczerwienienie spojówek (gdzie 0 oznacza wartość prawidłową, a 4 zaczerwienienie o bardzo ciężkim stopniu nasilenia) wynosił poniżej 0,2 punktu w obu grupach (p-wartość wynosiła 0,830). Na podstawie badania Ikeda 2016, dotyczącego populacji chorych na NTG po 12 tygodniach leczenia, średnia ocena dotycząca przekrwienia spojówek wynosiła 1,1 pkt wśród chorych stosujących TAF i 0,9 pkt w grupie stosującej LAT. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

e) Ocena nabłonka rogówki

W badaniu Ikeda 2016, dotyczącym chorych na NTG po 12 tygodniach leczenia, średnia ocena dotycząca skali oceny nabłonka rogówki (ang. corneal epitheliopathy score) wynosiła 0,7 pkt wśród chorych stosujących TAF i 0,7 pkt w grupie stosującej LAT. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

6) Wyniki badania za pomocą mikroskopii konfokalnej

W badaniu Fogagnolo 2015 wszyscy chorzy leczeni latanoprostem, którzy w momencie przeprowadzenia pomiarów początkowych nie wykazywali obecności rozgałęzień nerwów przypodstawnych (ang. sub-basal nerve branching) rozwinęli system rozgałęzień między 9 a 12 miesiącem terapii. Efektu tego nie obserwowano w grupie stosującej tafluprost w czasie 12 miesięcy. Żaden z chorych, który w momencie przeprowadzenia pomiaru początkowego nie wykazał powstawania „paciorków” (ang. beading) oraz był leczony latanoprostem, nie rozwinął ich do końca badania. W grupie stosującej tafluprost proces ten odnotowano u 75% chorych, którzy nie wykazywali go na etapie początkowym (p = 0,05). Stosowanie zarówno tafluprostu, jak i latanoprostu było związane z aktywacją keratocytów przedniej stromy (ang. anterior stromal keratocytes), zmiana poziomu ich aktywacji w porównaniu do wartości początkowej była istotna statystycznie po 3 miesiącach stosowania latanoprostu (p = 0,02) i po 6 miesiącach stosowania tafluprostu (p = 0,04). Zaobserwowano również niewielki i nieistotny statystycznie wzrost gęstości komórek dendrytycznych w czasie trwania leczenia. Dane uzyskane z badania Mastropasqua 2013 wskazują na znamieną statystycznie przewagę tafluprostu bez środka konserwującego nad latanoprostem ze środkiem konserwującym w zakresie gęstości komórek kubkowych spojówki. Im mniejsza gęstość komórek kubkowych tym wyższa niestabilność filmu łzowego, a także wydłużenie czasu przzerwania filmu łzowego. Istotnym jest, że znacząca przewaga TAF nad LAT została wykazana na podstawie pomiarów przeprowadzonych dwoma metodami, tj. LSCM i IC. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy TAF i LAT odnotowano również w odniesieniu do gęstości włókien w kadrze, wskazującą na wyższe wyniki w grupie LAT. W badaniu Traverso 2010 wskazano jedynie, iż żadna z terapii nie wpływała na wyniki badań biomikroskopowych powiek, rogówki, komory przedniej oka, tęczęwki, soczewki i ciała szklistego. Z kolei na podstawie badania Uusitalo 2010 stwierdzono, że wyniki uzyskane dla TAF i LAT były porównywalne.

W odniesieniu do większości pomiarów mikroskopowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Znamienne statystycznie rzadziej stwierdzano u chorych poddanych terapii tafluprostem obecność subbazaalnych zgrubień nerwów („paciorków”) (ang. sub-basal nerve beading) oraz obecność układu rozgałęzień.

7) Zwiększona pigmentacja tęczówki

Autorzy badania Uusitalo 2010 wskazali, iż wśród chorych niestosujących uprzednio analogów prostaglandyn, nieznacznie częściej w grupie stosującej LAT występowała zwiększona pigmentacja tęczówki o ciężkim stopniu nasilenia. Jak wskazują autorzy badania ogółem różnica między grupami w zakresie pigmentacji tęczówki po 24 miesiącach terapii nie była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,848). Analiza wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zarówno zwiększonej pigmentacji ogółem, jak również w odniesieniu do nasilenia łagodnego, umiarkowanego oraz ciężkiego.

8) BCVA

W badaniu Uusitalo 2010 wykazano, iż w każdej z grup po 24 miesiącach terapii nie wykazano istotnych zmian w zakresie pola widzenia względem wartości początkowych. Z kolei autorzy badania Traverso 2010 wskazali, że wyniki oceniające ostrość wzroku (LogMAR) pozostały stabilne przez cały czas trwania badania w obu grupach.

9) Parametry laboratoryjne

W badaniu Uusitalo 2010 oraz Traverso 2010 w czasie trwania badania nie odnotowano istotnych klinicznie zmian ciśnienia krwi lub tętna. Autorzy badania Uusitalo 2010 wskazali również, że w przypadku parametrów laboratoryjnych nie odnotowano istotnych klinicznie zmian do 12 miesiąca badania

10) Dyskomfort związany z zakraplaniem oczu

Autorzy badania Traverso 2010 wskazali, iż częstość występowania dyskomfortu związanego z podawaniem kropli była podobna w obu grupach (21,1% chorych z każdej grupy odczuwało dyskomfort, w grupie stosującej tafluprost 3 osoby opisały dyskomfort jako łagodny, 1 jako umiarkowany. W grupie stosującej latanoprost dyskomfort został opisany jako łagodny przez 2 chorych i jako umiarkowany przez 2 chorych). Autorzy badania Uusitalo 2010 wskazali, iż częstość występowania dyskomfortu związanego z podawaniem kropli była podobna w obu grupach (p-wartość wynosiła 0,402). Odsetek chorych wolnych od dyskomfortu związanego z podawaniem kropli do oczu wynosił 75-80%.

11) Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych

W badaniu Fogagnolo 2015 wskazano, iż odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (ang. adherence) wynosił 96%.

Ocena bezpieczeństwa TAF względem TRAW na podstawie badań randomizowanych

Ocena bezpieczeństwa tafluprostu PF względem trawoprostu zawierającego środek konserwujący została przeprowadzona na podstawie badania El Hajj Moussa 2018.

1) Działania niepożądane

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TAF PF i TRAW w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń oczu w postaci orbitopatii związanej ze stosowaniem leków z grupy prostaglandyn.

2) Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie badanej i kontrolnej była porównywalna. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie 6 miesięcy w odniesieniu do zdarzeń ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu.

3) Ocena zaburzeń powierzchni oka

a) Ocena OSDI

W badaniu El Hajj Moussa 2018 subiektywna ocena tolerancji stosowanych leków została wykonana w oparciu o wyniki skali oceny choroby powierzchni oka, OSDI (ang. Ocular Surface Disease Index), po 6 miesiącach leczenia. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na istotną statystycznie przewagę TRAW nad TAF w odniesieniu do stopnia nasilenia choroby powierzchni oka.

Tabela 26. Średnia wartość oceny OSDI dla porównania TAF względem TRAW

Badanie	Punkt końcowy	OBS	TAF-PF		TRAW		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
El Hajj Moussa 2018	OSDI	6 mies.	25,60 (6,25)	18	10,68 (5,73)	16	14,92 (10,89; 18,95)	TAK

Ocena bezpieczeństwa TAF względem BIM na podstawie badań randomizowanych

Ocena skuteczności tafluprostu PF względem bimatoprostu zawierającego środek konserwujący została przeprowadzona na podstawie badania El Hajj Moussa 2018. Analiza została przeprowadzona na podstawie oceny średniej wartości ciśnienia śródgałkowego w czasie 6 miesięcy.

1) Ciśnienie śródgałkowe

a) Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego

Wyniki analizy statystycznej wyników uzyskanych w badaniu *El Hajj Moussa 2018* wskazują na istotną statystycznie wyższą skuteczność w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego bimatoprostu w porównaniu do TAF PF w czasie 6 miesięcy. Autorzy badania wskazali, iż w obydwu grupach redukcja ciśnienia śródgałkowego obserwowana w trakcie wizyt kontrolnych po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia była istotna statystycznie względem wartości początkowych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena skuteczności praktycznej TAF względem LAT, BIM oraz TRAW na podstawie badań obserwacyjnych

Ocena skuteczności praktycznej tafluprostu względem TRAW, LAT i BIM w populacji chorych NTG została wykonana w oparciu o wyniki obserwacyjnego badania Inoue 2016. W badaniu nie przedstawiono informacji o obecności środków konserwujących w stosowanych produktach.

Według autorów badania, niezależnie od zastosowanego leczenia (TAF, LAT, TRAW, BIM) w populacji ogółem, podczas pierwszej wizyty (po 1 mies.) uzyskane wartości ciśnienia śródgałkowego były istotnie statystycznie niższe niż przed leczeniem. Analiza wyników między TAF a pozostałymi grupami nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami dla porównania z LAT oraz TRAW. Z kolei, dla porównania TAF względem BIM wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na większą redukcję ciśnienia śródgałkowego w grupie kontrolnej dla populacji ogółem natomiast u chorych z ciśnieniem śródgałkowym ≥ 16 mmHg redukcja ta była wyższa w grupie chorych poddanych terapii TAF niż w grupie BIM. Należy jednak podkreślić, iż badanie dotyczyło populacji azjatyckiej, w związku z czym wnioskowanie może być obarczone ryzykiem.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla obserwowanych zmian wartości ciśnienia śródgałkowego w przypadku porównania TAF względem LAT lub TRAW, zarówno dla populacji ogółem, jak i podgrup wyodrębnionych ze względu na wartości ciśnienia śródgałkowego przed rozpoczęciem badania. W przypadku porównania TAF względem BIM zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami w przypadku populacji ogółem, gdzie redukcja $>10\%$ do $<20\%$ występowała częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Z kolei, w przypadku redukcji ciśnienia z zakresu $>30\%$ do $<40\%$ – występowała ona istotnie statystycznie częściej w grupie BIM niż TAF. W przypadku redukcji wyniku $<10\%$ w podgrupie chorych z ciśnieniem śródgałkowym <16 mmHg w ramach obliczeń wykonanych na potrzeby niniejszej analizy nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, jednak autorzy badania wskazują, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Ocena skuteczności praktycznej tafluprostu na podstawie badań jednoramiennych

Ocena skuteczności praktycznej tafluprostu została wykonana w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych jednoramiennych, w których większość chorych była poddana terapii z powodu jaskry z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym: badania Erb 2011, badania Hommer 2010 oraz Lanzl 2013, w których wszyscy chorzy stosowali TAF bez środka konserwującego. Analiza była możliwa dla oceny ciśnienia śródgałkowego.

Z kolei oceny skuteczności tafluprostu u chorych z NTG dokonano na podstawie jednoramiennego, obserwacyjnego badania Nomura 2018 oraz badania Kuwayama 2014 wraz z publikacją Kuwayama 2017, w których stosowano tafluprost zawierający środek konserwujący. Ocena była możliwa do przeprowadzenia dla następujących punktów końcowych: ciśnienie śródgałkowe; średnie odchylenie w perymetrze Humphreya.

W odniesieniu do redukcji ciśnienia śródgałkowego względem wartości początkowych wykazano, że w czasie od 4 do 12 tygodni bez względu na to, czy analizowano redukcję IOP w populacji ogółem, czy też przeprowadzono analizę w podgrupach – wyniki wskazywały znamiennej statystycznie redukcję IOP względem wartości początkowych. Wyniki dotyczące populacji chorych na NTG wskazują również na wysoką skuteczność TAF w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego (wykazano znamienne statystycznie różnice w zakresie redukcji IOP względem wartości początkowych zarówno ogółem, jak również w podgrupach). Wyniki w tej populacji przedstawiono dla 12, 24 i 36 miesięcy.

U prawie wszystkich ocenianych oczu chorych odnotowano redukcję ciśnienia śródgałkowego co najmniej o $\geq 10\%$ – u ok. 97% oczu chorych z jaskrą pierwotną z otwartym kątem przesączania i z nadciśnieniem ocznym oraz ok. 86% oczu chorych z jaskrą normalnego ciśnienia.

U chorych na NTG, w podgrupie wcześniej leczonych prostaglandynami dokonano analizy częstości występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego. Wykazano, iż u 44,7% odnotowano poprawę wyniku. W badaniach dotyczących TAF zawierającego środek konserwujący przeprowadzonych w populacji NTG wykazano, że zarówno dla populacji ogółem, jak i analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na rodzaj schorzenia, czy wcześniejsze terapie, zmiany względem wartości początkowych były znamienne statystycznie zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 2, jak i 24 miesiące. Średnie odchylenie w perymetrze Humphreya ogółem wynosiło $-0,09$ (SD: 0,85) dB/rok. Analizie poddano również podgrupy chorych wyodrębnione ze względu na wcześniej stosowane terapie. U chorych nie poddanych wcześniej monoterapii wynik wyniósł $-0,02$ (SD: 0,80) dB/rok, u chorych, którzy zmienili wcześniejszą monoterapię na TAF odnotowano wynik $-0,07$ (SD: 0,68) dB/rok, a u chorych stosujących jednocześnie inne terapie niż TAF średnia (SD) wyniosła $-0,32$ (1,04) dB/rok. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej obserwowanych zmian względem wartości początkowych.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa TAF względem LAT, BIM oraz TRAW na podstawie badań obserwacyjnych

Oceny bezpieczeństwa TAF względem terapii LAT, TRAW i BIM w populacji chorych na OAG lub OH dokonano na podstawie badania Inoue 2012 wraz z publikacją Inoue 2013.

1) Pigmentacja powieki

Odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w przypadku subiektywnej oceny pigmentacji powieki przez chorego dla porównania TAF względem TRAW oraz TAF względem BIM. Niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku pozostałych porównań.

2) Zagęszczenie rzęs

Odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na częstsze występowanie zagęszczenia rzęs w grupie TAF w opinii badacza dla porównania z LAT. W przypadku porównania TAF względem BIM, w grupie kontrolnej istotnie statystycznie częściej obserwowano zagęszczenie rzęs w opinii chorego. Dla pozostałych porównań nie odnotowano statystycznie znamiennych różnic między grupami.

3) Pogłębienie bruzdy górnej powieki

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania pogłębienia bruzdy górnej powieki odnotowano w przypadku porównania TAF względem TRAW dla subiektywnej oceny przez badacza, a także dla porównania TAF względem BIM, niezależnie do tego czy oceny dokonywał badacz, czy chory. Pogłębienie bruzdy górnej powieki odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie chorych poddanych terapii TAF. Nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w przypadku pozostałych porównań, jednak zarówno w porównaniu względem LAT, jak i TRAW częstość występowania tego zdarzenia była niższa w grupie chorych stosujących TAF.

Ocena bezpieczeństwa tafluprostu na podstawie badań jednoramiennych

Ocena bezpieczeństwa tafluprostu została wykonana w oparciu o wyniki 3 jednoramiennych badań obserwacyjnych, których większość chorych była poddana terapii z powodu jaskry z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym Erb 2011, Hommer 2010 oraz Lanzl 2013.

Z kolei analizę bezpieczeństwa tafluprostu u chorych z NTG dokonano na podstawie 2 jednoramiennych badań obserwacyjnych: badania Nomura 2018 oraz badania Kuwayama 2014 wraz z Kuwayama 2017.

1) Ciężkie działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych oceniono na podstawie badania Nomura 2018, dotyczącego populacji NTG. W badaniu u żadnego z chorych nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

2) Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniach nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

3) Działania niepożądane

W populacji chorych na NTG w czasie 2 mies. trwania badania Kuwayama 2014 odnotowano 395 przypadków działań niepożądanych u 322 (7,7%) badanych oczu, natomiast w czasie 24 mies. zaobserwowano 1119 przypadków działań niepożądanych u 795 (18,6%) badanych oczu. Obserwowano głównie przekrwienie spojówki oraz pigmentację skóry powiek.

Analiza podgrup chorych stosujących lub niestosujących wcześniej analogi prostaglandyn wykazała, że działania niepożądane obserwowano rzadziej u chorych poddanych wcześniej terapii analogami prostaglandyn (4,4% w czasie 2 mies.) niż u chorych nieleczonych tymi lekami (8,8% w czasie 2 mies.). Różnice te dotyczyły także

niższej częstości występowania przekrwienia spojówek, pigmentacji (skóry) powiek oraz zmian włosów pierwotnych (ang. vellus) powieki / nadmiernego owłosienia powieki, a także hiperpigmentacji tęczęwki chorych leczonych wcześniej analogami prostaglandyn niż u chorych, u których ich nie zastosowano.

W badaniu Nomura 2018, działania niepożądane odnotowano u 9,5% chorych. Spośród działań niepożądanych związanych z narządem wzroku, najczęściej obserwowano pigmentację powiek (1,9% chorych) oraz przekrwienie oczu i wzrost rzęs (po 1,3% chorych).

4) Zdarzenia niepożądane

W badaniu Erb 2011 wskazano, że w trakcie trwania badania zaobserwowano jedynie kilka przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nie wskazano ich w tekście). Z kolei w badaniu Hommer 2010 wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane dotyczyły mniej niż 10% chorych uczestniczących w badaniu. Jak wskazali autorzy badania, do końca 12 tygodnia poprawie uległy obserwowane objawy kliniczne.

Częstość występowania przekrwienia spojówek uległa redukcji w czasie 12 tyg. badania zarówno u chorych ogółem, jak i w podgrupie chorych leczonych uprzednio analogami prostaglandyn. Co istotne, w podgrupie tej, w czasie 12 tygodni leczenia u nie odnotowano żadnego przypadku przekrwienia spojówek o ciężkim stopniu nasilenia.

W trakcie trwania badania zaobserwowano nieliczne przypadki zdarzeń niepożądanych (<2%). Przekrwienie spojówek odnotowano ogółem tylko u 0,7% badanych oczu.

5) Tolerancja na leczenie

Po zmianie leku na TAF PF 85,7% chorych oceniło terapię jako „bardzo dobrą” lub „dobrą”. Szczególny wzrost stopnia tolerancji terapii był widoczny u chorych leczonych uprzednio analogami prostaglandyn. Na końcu badania terapia TAF PF została oceniona w tej podgrupie jako „bardzo dobra” przez 39,6% chorych, a jako „dobra” przez 46,3% chorych.

W badaniu Lanzl 2013, po 3 miesiącach leczenia tafluprostem 91,4% chorych oceniło miejscową tolerancję leku jako „bardzo dobrą” lub „dobrą”. Ocena tolerancji była porównywalna pomiędzy poszczególnymi podgrupami chorych.

Po upływie 12 tygodni leczenia tafluprostem 69,2% lekarzy oraz 94,8% chorych oceniło tolerancję stosowanej terapii jako „bardzo satysfakcjonującą” lub „satysfakcjonującą”. Obserwowane subiektywne objawy dotyczące narządu wzroku uległy poprawie po 12 tygodniach stosowania tafluprostu.

Dodatkowe badania (TAF bez środków konserwujących vs TAF zawierającego środek konserwujący)

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 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.

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.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych obejmujących ponad 1400 pacjentów preparat tafluprostu ze środkiem konserwującym stosowano w monoterapii lub jako leczenie wspomagające w skojarzeniu z 0,5% roztworem tymololu. Najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem było przekrwienie oka, które występowało u około 13% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych w Europie i USA, które dotyczyły produktu leczniczego zawierającego tafluprost ze środkiem konserwującym. W większości przypadków przekrwienie oka miało charakter łagodny i było powodem przerwania leczenia średnio u 0,4% pacjentów biorących udział w badaniach kluczowych. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym III fazy prowadzonym w Stanach Zjednoczonych, które miało na celu porównanie preparatu tafluprostu bez środka konserwującego z preparatem tymololu bez środka konserwującego przekrwienie oka wystąpiło u 4,1% (13/320) pacjentów leczonych tafluprostem.

W badaniach klinicznych tafluprostu prowadzonych w Europie i USA po maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące zaobserwowano wymienione poniżej działania niepożądane związane z leczeniem.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania zdarzenia niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Zaburzenia układu nerwowego

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ból głowy

Zaburzenia oka

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): świąd oczu, podrażnienie oczu, ból oczu, przekrwienie spojówek/oka, zmiany dotyczące rzęs (zwiększenie długości, grubości i ilości rzęs), suchość oczu, uczucie obecności ciała obcego w oczach, zmiana barwy rzęs, rumień powiek, powierzchowne punkcikowe zapalenie rogówki, światłowstręt, nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku oraz nasilone zabarwienie tęczówki.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): przebarwienie powiek, obrzęk powiek, niedomoga widzenia (astenopia), obrzęk spojówek, wydzielina z oczu, zapalenie powiek, obecność komórek w komorze przedniej oka, dyskomfort w oku, odczyn zapalny w komorze przedniej oka, przebarwienie spojówek, grudki na spojówkach, alergiczne zapalenie spojówek i nieprawidłowe odczucia w oku.

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, pogłębienie bruzdy powiekowej, obrzęk płamki żółtej/torbielowaty obrzęk płamki żółtej.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zwapnienia rogówki w związku ze stosowaniem fosforanu zawartego w kroplach do oczu u niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki.

Zaburzenia układu oddechowego

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zaostrzenie astmy, duszność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nadmierne owłosienie powiek

Źródło: ChPL Taflotan

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji ADRReports, WHO UMC

Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tafluprostu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń w obrębie oka, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie liczb przypadków zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla chorych poddanych terapii tafluprostem.

Tabela 27. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tafluprostem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	26	Zapalenie nosogardzieli (10), Zapalenie spojówek (4), nieżyt nosa (3), infekcje dróg moczowych (3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	18	Nowotwór złośliwy (3), rak prostaty (2), rak piersi (2)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0	n/d

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia układu immunologicznego	19	Nadwrażliwość (9), nadwrażliwość na lek (5), alergia sezonowa (4)
Zaburzenia endokrynologiczne	2	Wole (1), hiperaldosteronizm pierwotny (1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4	Hiperglikemia (1), hiperlipidemia (1), hipowolemia (1), zaburzenia metabolizmu (1)
Zaburzenia psychiczne	16	Bezsensowność (4), zaburzenia snu (3), myśli samobójcze (2), niepokój (2), Depresja (2)
Zaburzenia układu nerwowego	65	Ból głowy (23), Zawroty głowy (10)
Zaburzenia w obrębie oka	183	Przekrwienie oczu (35), podrażnienie oczu (33), ból oka (29), niewyraźne widzenie (20), świąd oka (16), wada wzroku (14), wzmożone łzawienie (12), torbielowaty obrzęk płamki (11), suche oko (11)
Zaburzenia ucha i błędnika	4	Głuchota (1), ból ucha (1), zawroty głowy (2), nadwrażliwość słuchowa (1)
Zaburzenia serca	17	Palpitacje (6), arytmia (5)
Zaburzenia naczyniowe	6	Nadciśnienie (4)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	37	Duszność (13), astma (5)
Zaburzenia żołądka i jelit	21	Nudności (6), dyskomfort w jamie brzusznej (3), zaparcia (2), biegunka (2)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3	Kamica żółciowa (1), nieprawidłowe funkcje wątroby (1), polekowy uraz wątroby (1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	23	Wysypka (4), wyprysk (3)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14	Artralgia (5), ból pleców (3)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8	Zaburzenia nerek (2), piasek moczowy (2)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1	Aborcja (1)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4	Wypadanie macicy (1), metrorrhagia (1), łagodny rozrost gruczołu krokowego (1)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	n/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	45	Brak skuteczności (11), dyskomfort w klatce piersiowej (5), zmęczenie (5),
Badania diagnostyczne	35	Podwyższone ciśnienia śródgałkowe (12), podwyższone ciśnienie krwi (5), nieprawidłowy wyn k badania pola widzenia (4)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	24	Przedawkowanie (3), pozarejestryjne stosowanie leku (3), błędne przechowywanie leku (3)
Uwarunkowania społeczne	1	Upośledzona zdolność prowadzenia pojazdów (1)
Procedury medyczne i chirurgiczne	13	Operacja zaćmy (3), operacja (2)
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issue)	8	Nieprawidłowa jakość produkty (3),

<https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (dostęp: 8.04.2019)

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania TAF. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

U chorych leczonych TAF najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia w obrębie oka, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 28. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taflotan

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	50
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	13
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3
Zaburzenia układu immunologicznego	18
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Zaburzenia psychiczne	27
Zaburzenia układu nerwowego	132
Zaburzenia w obrębie oka	1 081
Zaburzenia ucha i błędnika	10
Zaburzenia serca	22
Zaburzenia naczyniowe	11
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	71
Zaburzenia żołądka i jelit	34
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	182
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	29
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	179
Badania diagnostyczne	45
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	85
Uwarunkowania społeczne	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	18
Kwestie związane z produktem	15

Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Taflotan chorzy powinni zostać poinformowani o możliwości wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powiek i zmian w nasileniu zabarwienia tęczówki – zwłaszcza u osób o mieszanym kolorze oczu (np. niebiesko – brązowym, szaro – brązowym, żółto – brązowym, zielono – brązowym). Niektóre z wymienionych zmian mogą być trwałe i prowadzić do różnic w wyglądzie obu oczu, zwłaszcza u chorych stosujących Taflotan® tylko do jednego oka. Brak jest danych na temat stosowania tafluprostu u osób cierpiących na jaskrę neowaskularną, jaskrę wrodzoną i jaskrę z zamkniętym lub zamykającym się kątem przesączania. Ograniczone są również informacje na temat leczenia tafluprostem jaskry barwnikowej, jaskry torebkowej oraz jego stosowania u chorych z bezsoczewkowością. Taflotan® powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności u osób z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki lub po wszczepieniu soczewki przedniokomorowej. Ostrożność należy również zachować stosując preparat u chorych będących w grupie ryzyka rozwoju torbielowatego obrzęku plamki żółtej lub zapalenia tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka.

Nie ma danych na temat stosowania produktu Taflotan u chorych z ciężką astmą. Z tego powodu w przypadku stosowania tafluprostu u chorych z astmą należy zachować ostrożność

<http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 12.04.2019).

4.3. Komentarz Agencji

Ocena skuteczności TAF względem LAT została wykonana w oparciu o wyniki 5 badań randomizowanych: El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015, Mastropasqua 2013, Traverso 2010, Uusitalo 2010.

Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wskazują, iż skuteczność taflotanu jest porównywalna z LAT, TRAW i BIM, aczkolwiek istnieją pojedyncze wyniki świadczące na korzyść komparatorów. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż przedstawione wyniki dotyczyły badań porównujących TAF bez środków konserwujących z technologiami alternatywnymi zawierającymi środki konserwujące. Wnioskodawca nie przedstawił badań czy porównań taflotanu bez środka konserwującego z

preparatami alternatywnymi także bez środków konserwujących. Zarówno w polskich wytycznych praktyki klinicznej leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta PTO 2017 jak i AAO 2017 podkreśla się, iż długotrwałe stosowanie leków zawierających konserwanty powoduje szkodliwy wpływ na powierzchnię oka. W związku z powyższym w opinii analityków należałoby wykonać porównanie preparatu TAF bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących. Co więcej w badaniu porównującym TAF bez środka konserwującego z TAF zawierającym konserwanty wykazano brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do zmiany ciśnienia śródgałkowego. Brak jest także badań wykazujących przewagę taflotanu bez konserwantów nad komparatorami zawierającymi konserwanty przeprowadzonych na populacji pacjentów nietolerujących konserwanty.

W analizie bezpieczeństwa porównującej TAF względem LAT, TRAW i BIM nie wykazano w większości przypadków znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Brak jest natomiast długookresowych badań porównujących skuteczność TAF z komparatorami. Okres obserwacji pacjentów w przedstawionych badaniach wynosił od 6 tygodni do 24 miesięcy, przy czym większość z badań trwała 6 miesięcy lub mniej. Co więcej w badaniu Hamacher 2008 porównującego TAF PF vs TAF ze środkiem konserwującym liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie TAF bez środka konserwującego (N=43, n = 11, 25,6%) niż w grupie TAF z środkiem konserwującym (N=42, n = 7, 16,7%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądającym było przekrwienie oka / spojówki. Sugeruje to, iż zastosowanie TAF, bez względu na zawartość środka konserwującego, może przyczyniać się do przekrwień oka bądź spojówki. Ze względu na ograniczone dane dotyczące tolerancji tafluprostu bez środka konserwującego i wobec braku wykazania poprawy w zakresie stosowania się do zaleceń lekarza (ang. compliance) trudno jest określić dodatkowy wpływ, jaki Saflutan (tafluprost) ma na przebieg/nasilenie choroby i jakość życia, co zostało podkreślone w rekomendacjach HAS 2011.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku tafluprost (taflotan®) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.”

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji – tafluprost (TAF) są analogami prostaglandyn: bimatoprost (BIM), latanoprost (LAT) i trawoprost (TRA) refundowane obecnie w ramach wykazu: A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej - płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

Technika analityczna

Ze względu na „brak wykazania w badaniach odnalezionych w ramach Analizy klinicznej istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami” analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Ponadto Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy wynoszący 30 dni.

Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Wnioskodawca analizował wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne, tj. koszty porównywanych leków.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dla przeprowadzonej analizy ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych przyjęto, że wynikiem zdrowotnym jest jeden rok życia

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych kropli do oczu, tj.: koszt Taflotanu (tafluprost) oraz refundowanych analogów prostaglandyn: bimatoprostu, latanoprostu i trawoprostu.

Pozostałe kategorie kosztów, np. koszty diagnostyki, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, a także koszty beta-adrenolityków stosowane w ramach terapii złożonej uznano za nieróżniące.

Na podstawie danych zawartych w Decyzji Nr RN 27/K/150/04/2018 (Decyzja MZ dot. usunięcia leku Taflotan z Wykazu leków refundowanych) przyjęto, że 41% opakowań leków będzie wydawanych pacjentom zgodnie

z zapisami 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) – tj. bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75 r.ż.

Dawkowanie leków

Zgodnie z charakterystyką kropli do oczu włączonych do analizy m.in. ChPL Taflotan przyjęto, że pacjent stosuje 1 kroplę do chorego oka w ciągu dnia. Na podstawie średniej z wartości przedstawionych w pracy Chan 2017 oraz pracy Fogagnolo 2015 oszacowano, że przeciętnie 52% chorych będzie stosować krople do obu oczu.

Koszty interwencji

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Taflotan (tafluprost) w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w odrębnej nowej grupie limitowej, za odpłatnością ryczałtową dla świadczeniobiorcy. Wnioskowana cena zbytu netto preparatu Taflotan wynosi [redacted] za opak. 30 szt. W analizie uwzględniono zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.2.1. „Wnioskowany sposób finansowania”.

Koszty pozostałych leków uwzględnionych w modelu tj. bimatoprostu, latanoprostu i trawoprostu, wydawanych świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową, wyznaczono wając ceny leków refundowanych (Obwieszczenie MZ na 1 marca 2019 r.) liczbą zrefundowanych opakowań poszczególnych leków na podstawie danych refundacyjnych NFZ przedstawionych w Komunikacie DGL.

Tabela 29. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
Koszty leków			
Cena zbytu netto Taflotan (tafluprost)	[redacted]		Dane Wnioskodawcy
Cena detaliczna Taflotan (tafluprost)	[redacted]		
Koszt dzienny stosowania kropli do oczu			
Lek	Koszt w PPP za DDD	Koszt w PPP+P za DDD	Dane Wnioskodawcy
Taflotan (tafluprost) z RSS	[redacted]	[redacted]	
Taflotan (tafluprost) bez RSS	[redacted]	[redacted]	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie Obwieszczenia MZ i Komunikatu DGL
Bimatoprost	[redacted]	[redacted]	
Latanoprost	[redacted]	[redacted]	
Trawoprost	[redacted]	[redacted]	
PGA ogółem	[redacted]	[redacted]	

DDD - Definiowana dawka dobową (ang. defined daily dose); **PGA** ogółem - analogi prostaglandyn (uwzględnione komparatory: bimatoprost, latanoprost i trawoprost).

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie 30-dniowego horyzontu analizy nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych leczenia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy w wariancie bez uwzględnienia mechanizmu RSS

Lek	PPP	p. Pacjenta	PPP+P
Wydatki w horyzoncie analizy [PLN]			
TAF	■	■	■
BIM	■	■	■
LAT	■	■	■
TRA	■	■	■
PGA ogółem	■	■	■
Analiza inkrementalna: TAF vs Komparator [PLN]			
BIM	■	■	■
LAT	■	■	■
TRA	■	■	■
PGA ogółem	■	■	■

PGA ogółem - analogi prostaglandyn (uwzględnione komparatory: bimatoprost, latanoprost i trawoprost).

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy w wariancie z uwzględnieniem mechanizmu RSS

Lek	PPP	p. Pacjenta	PPP+P
Wydatki w horyzoncie analizy [PLN]			
TAF	■	■	■
BIM	■	■	■
LAT	■	■	■
TRA	■	■	■
PGA ogółem	■	■	■
Analiza inkrementalna: TAF vs Komparator [PLN]			
BIM	■	■	■
LAT	■	■	■
TRA	■	■	■
PGA ogółem	■	■	■

PGA ogółem - analogi prostaglandyn (uwzględnione komparatory: bimatoprost, latanoprost i trawoprost).

Wnioskodawca przeprowadził także analizę ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych. Założono, że wynikiem zdrowotnym jest jeden rok życia ze względu na niewykazanie statystycznie istotnych różnic ocenianych efektów zdrowotnych, w tym szczególnie w zakresie obniżenie ciśnienia śródgałkowego oraz ze względu na nieodnalezienie badań, w których oceniano jakość życia chorych. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analiza ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych Wnioskodawcy

Substancja czynna	Wyniki w horyzoncie analizy		
	PPP	p. Pacjenta	PPP+P
Efekt zdrowotny [LY]			
CER bez / z RSS [PLN/LY]			
TAF			
BIM			
LAT			
TRA			
PGA ogółem			

Dodatkowo Wnioskodawcy przeprowadził analizę kosztów i konsekwencji, jako wynik zdrowotny przyjęto wartość ciśnienia śródgałkowego po 6 miesiącach terapii na podstawie badania El Hajj Moussa 2018. Wyniki zostały przedstawiono w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy w rozdziale 7.3 „Analiza kosztów i konsekwencji”

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Taflotan, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej Wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad latanoprostem, bimatoprostem oraz trawoprostem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Poniżej w tabelkach przedstawiono wyniki analizy progowej Wnioskodawcy, przy której wydatki inkrementalne są równe zero – dla analizy minimalizacji kosztów oraz ceny progowe w analizie ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych. Oszacowane ceny są jednakowe.

Tabela 33. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy – zgodnie z art. 5 ust. 4 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań

Komparator	Cena progowa dla wariantu bez / z RSS [PLN]	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
BIM		
LAT		
TRA		
PGA ogółem		

Tabela 34. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy – zgodnie z art. 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań

Cena progowa dla wariantu bez / z RSS [PLN]	
PPP	PPP+P

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 35. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Założenia
Analiza podstawowa	Taflotan jest refundowany w odrębnej grupie limitowej z odpłatnością ryczałtową
Scenariusz 1	Taflotan jest refundowany we w odrębnej grupie limitowej z odpłatnością 30%
Scenariusz 2	Taflotan jest refundowany we wspólnej grupie limitowej 214.0 z odpłatnością ryczałtową
Scenariusz 3	Taflotan jest refundowany we wspólnej grupie limitowej 214.0 z odpłatnością 30%
Scenariusz 4	Wszystkie PGA są refundowane we wspólnej grupie limitowej 214.0 z odpłatnością 30%
Scenariusz 5	Udział listy A1 w refundacji wynosi 100%, udział listy D w refundacji wynosi 0%.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez Wnioskodawcę parametrów wpływa na zmianę wniosku dotyczącego porównania tafluprostu z PGA ogółem dla perspektywy pacjenta w przypadku przyjęcia założeń dla scenariusza 1, 2, 3 i 4 analizy. Zmiana wnioskowania względem analizy podstawowej zachodzi także pojedynczych wyników porównania tafluprostu z trawoprostem dla perspektywy płatnika publicznego. Przyjęte scenariusze analizy wrażliwości nie wpływają na zmianę wnioskowania dla perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Analiza inkrementalna: TAF vs Komparator bez / z RSS [PLN]			
Lek	PPP	p. Pacjenta	PPP+P
Analiza podstawowa			
BIM			
LAT			
TRA			
PGA ogółem			
Scenariusz 1			
BIM			
LAT			
TRA			
PGA ogółem			
Scenariusz 2			
BIM			
LAT			
TRA			
PGA ogółem			
Scenariusz 3			
BIM			
LAT			
TRA			
PGA ogółem			
Scenariusz 4			
BIM			
LAT			
TRA			
PGA ogółem			
Scenariusz 5			
BIM			
LAT			
TRA			
PGA ogółem			

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Komentarz dot. uwzględnionego w szacunkach Wnioskodawcy dawkowania leków przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W opinii analityków Agencji właściwszym komparatorem byłyby refundowane leki przeciwjaskrowe – analogi prostaglandyn do stosowania do oczu, które, podobnie jak preparat Taflotan (tafluprost), nie zawierają środków konserwujących. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii. Uwagi dot. zastosowanej techniki analitycznej przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (tj. płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Nie odnaleziono dowodów pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa tafluprostu w porównaniu z latanoprostem, bimatoprostem oraz trawoprostem.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 30-dniowy horyzont czasowy analizy. Horyzont ten jest odpowiedni dla przyjętej techniki analitycznej (CMA).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęcie 30-dniowego horyzontu analizy nie dyskontowano kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach Wnioskodawcy wskazano, iż ze względu na niewykazanie statystycznie istotnych różnic w ocenianych efektach zdrowotnych, w tym szczególnie w zakresie obniżenia ciśnienia śródgałkowego oraz nieodnalezienie badań, w których oceniano jakość życia chorych*, w analizie ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych przyjęto, że wynikiem zdrowotnym jest jeden rok życia. *W analizie klinicznej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa tafluprostu w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia nie dotyczył oceny jakości życia pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem ocznym
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia i założenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

- „W praktyce klinicznej pacjent może używać jedną lub dwie krople dziennie. Bazując na danych z badań klinicznych i epidemiologicznych w analizie założono, że pacjent używa przeciętnie ok. półtora kropli dziennie (patrz rozdział 5.1.1). Założenie to nie ma wpływu na oszacowanie ceny progowej z art. 5 ust. 4 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań. Poziom wydatków całkowitych i wydatków inkrementalnych jest natomiast wprost proporcjonalny do liczby używanych kropli, w związku z tym wpływ liczby używanych kropli na wynik został omówiony w Analizie wpływu na budżet.”
- „W analizie założono, że 41% ocenianych leków jest wydawanych seniorom bezpłatnie na podstawie art. 43 ust 3. Ustawy o świadczeniach.”
- „W analizie przyjęto, że lek Taflotan® będzie refundowany zgodnie z wnioskiem o refundację w ramach odrębnej grupy limitowej, w której będzie stanowić podstawę limitu i wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową. W analizie scenariuszy testowano alternatywne założenia.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

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

Ocena wyboru techniki analitycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, która wykazała brak „w badaniach odnalezionych w ramach Analizy klinicznej istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami”.

Należy wskazać, że w analizie klinicznej Wnioskodawcy dla porównania tafluprostu z bimatoprostem w badaniu El Hajj Moussa 2018 wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego. Dodatkowo badania randomizowane dotyczące oceny tafluprostu bez konserwantów cechuje stosunkowo niska jakość. Biorąc powyższe pod uwagę oraz ze względu na brak dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Taflotan (tafluprost) w porównaniu do refundowanych analogów prostaglandyn w formułacji niezawierających konserwantów istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

Ponadto, w ramach prac nad analizą weryfikacyjną Agencji odnaleziono pracę Brown 2019, w której przedstawiono wyniki opartej na preferencjach pacjenta analizy kosztów-użyteczności oceniającej bimatoprost 0,01%; latanoprost 0,005%; trawoprost 0,004%; tafluprost 0,0015% i tymolol 0,5% stosowane miejscowo w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania, tym samym istnieją przesłanki, iż możliwe było wykonanie analizy kosztów-użyteczności dla rozważanego problemu decyzyjnego. Podsumowanie wyników pracy Brown 2019 przedstawiono w rozdziale 5.3.3. „Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej”.

Wybór komparatorów

Wybór latanoprostu, trawoprostu bimatoprostu, jako komparatorów, uznano za zasadny (Patrz rozdział 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”). Wnioskodawca uwzględnił w analizie ekonomicznej preparaty refundowanych analogów prostaglandyn zawierające i niezawierające konserwanty. Jednakże wg Agencji zasadnym byłoby dokonanie porównania preparatu tafluprost bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi także niezawierającymi środkami konserwującymi. Zgodnie z ChPL Taflotan lek ten powinien być stosowany u pacjentów, 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.

Ponadto w wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego 2017 wskazano, iż:

- Przewlekłe stosowanie leków zawierających konserwanty wywiera toksyczny wpływ na powierzchnię oka.
- U pacjentów z chorobą powierzchni oka i/lub z alergią na środki konserwujące należy rozważyć zastosowanie leku przeciwjaskrowego bez konserwantów.

Dlatego też wg Agencji zasadnym byłoby dokonanie porównania preparatu tafluprost bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi także niezawierającymi środkami konserwującymi. W rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono porównanie preparatu Taflotan z refundowanymi analogami prostaglandyn niezawierającymi środkami konserwującymi.

Struktura modelu

Wnioskodawca w analizach przyjął, iż w ciągu 30 dni terapii pacjent zużywa 45,61 DDD. Oszacowanie to wynika z założenia, „że dla leków sprzedawanych w opakowaniach jednorazowych jedna dawka odpowiada jednemu opakowaniu” oraz na podstawie średniej z wartości przedstawionych w pracy Chan 2017 i pracy Fogagnolo 2015, że przeciętnie 52% chorych będzie stosować krople do obu oczu.

Założenie o przeciętnym zużyciu średnio 45,61 jednorazowych pojemników w ciągu 30 dni terapii pacjentów z jaskrą jest błędne. Zgodnie z ChPL Taflotan „Jeden pojemnik jednodawkowy (0,3 ml) kropli do oczu w postaci roztworu zawiera 4,5 mikrograma tafluprostu. Jedna kropla (około 30 µl) zawiera około 0,45 mikrogramów tafluprostu”, a więc w jednorazowym pojemniku znajduje się 10 kropli do oczu, dlatego niezależnie od występowania choroby w jednym lub obydwu oczach pacjent zużywa jeden pojemnik (1 DDD) w ciągu doby. Ta sama uwaga dotyczy pozostałych refundowanych preparatów analogów prostaglandyn niezawierających konserwantów: latanoprotu – ok. 6 kropli w jednorazowym pojemniku (na podstawie ChPL Monoprost, ChPL Rozaprost Mono i ChPL Xaloptic Free).

Wg ChPL Bimifree (bimatoprost) w każdej butelce o objętości 3 ml znajduje się nie mniej niż 105 kropli (butelkę należy wyrzucić po upływie 90 dni od jej pierwszego otwarcia), dlatego można założyć, iż jedna butelka jest wystarczająca na 30 dni terapii. Podobne założenia przyjęto dla trawoprostu (ChPL Vizitraw).

Przyjęte przez Wnioskodawcę błędne założenia odnośnie zużywanych jednostek dawkowania leków nie wpływają na względne różnice między porównywanymi terapiami, natomiast wpływają negatywnie na bezwzględne wyniki analizy. W zawiązku z powyższym w rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono porównanie preparatu Taflotan z refundowanymi analogami prostaglandyn niezawierającymi środków konserwujących, w których założono, że pacjent w ciągu 30 dni terapii zużywa 1 opakowanie jednostkowe leku. Odstąpiono także od uwzględnienia zapisów 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) – tj. bezpłatnego wydawania leków dla pacjentów powyżej 75 r.ż.

Wartości użyteczności

Nie przeprowadzono przeglądu systematyczny użyteczności stanów zdrowia w celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów. W oszacowaniach Wnioskodawcy wykorzystano tą samą wartość użyteczności stanów zdrowia dla porównywanych terapii. Tym samym nie jest to parametr różnicujący i nie wpływa na wnioskowanie z analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Brak różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie tafluprostu w stosunku do refundowanych analogów prostaglandyn Wnioskodawca uzasadnił wynikami randomizowanych badań: El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015, Mastropasqua 2013, Traverso 2010 i badaniem Uusitalo 2010 (dla populacji chorych z jaskrą z otwartym kątem przesączania) oraz wynikami randomizowanych badań: Ikeda 2016 i Mizoguchi 2012 (dla populacji chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania normalnego ciśnienia).

Koszty

Analizę przeprowadzono uwzględniając w modelu koszty bimatoprostu, latanoprostu i trawoprostu, wydawanych świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową, wyznaczonych waząc ceny leków refundowanych (Obwieszczenie MZ na 1 marca 2019 r.) liczbą zrefundowanych opakowań poszczególnych leków na podstawie danych refundacyjnych NFZ przedstawionych w Komunikacie DGL. Sposób szacowania kosztów komparatorów nie bierze pod uwagę ewentualnych mechanizmów dzielenia ryzyka dla refundowanych preparatów.

Preparat Taflotan był finansowany ze środków publicznych do końca maja 2018 roku zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-02-26 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-03-01 jego urzędowa cena zbytu wynosiła wówczas 54,00 PLN; cena detaliczna - 64,39 PLN; wysokość limitu finansowania - 39,13 PLN; lek był pacjentom wydawany z 30 % poziomem odpłatności; wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosiła - 37,00 PLN.

Uwagi dotyczące grupy limitowej oraz rodzaju odpłatności za preparat Taflotan (tafluprost) przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”.

Analiza Wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany parametrów refundacyjnych takich jak poziom odpłatności i przynależność do grupy limitowej na poziom wydatków płatnika publicznego.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych bazach danych. W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie odnalazł analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

W ramach prac nad analizą weryfikacyjną Agencji odnaleziono pracę Brown 2019, opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, w której przedstawiono wyniki opartej na preferencjach pacjenta analizy kosztów-użyteczności oceniającej bimatoprost 0,01%; latanoprost 0,005%; trawoprost 0,004%; tafluprost 0,0015% i tymolol 0,5% stosowane miejscowo w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania. Podsumowanie wyników pracy Brown 2019 przedstawiono poniżej.

Brown 2019

Metodyka: Wykonano inkrementalną analizę kosztów-użyteczności (dla porównania opcji terapeutycznych), typową analizę kosztów użyteczności (dla porównania wybranej terapii z brakiem leczenia) na podstawie opublikowanego przeglądu systematycznego i metaanalizy na danych klinicznych pochodzących z okresu 3 miesięcy obserwacji, zgodnie z medycyną opartą na wartościach (ang. Value-Based Medicine). W analizie podstawowej przyjęto, iż pacjent cierpi na wcześniej nieleczoną jaskrę z otwartym kątem przesączania, z wyjściowym ciśnieniem śródgałkowym wynoszącym 26 mm Hg. Ostrość wzroku i zmiany pola widzenia zostały przekształcone za pomocą metody handlowania czasem na wartości użyteczności. W analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 3% dla kosztów i dla wyników zdrowotnych.

Wyniki: Średni zysk QALY dla przeciętnego pacjenta cierpiącego na jaskrę z otwartym kątem przesączania wyniósł: 2,56 QALY (22,9% przyrostu jakości życia pacjenta) dla bimatoprostu; 2,00 QALY (17,8% przyrostu jakości życia pacjenta) dla latanoprostu; 1,99 QALY (17,9% przyrostu jakości życia pacjenta) dla tafluprostu; 1,92 QALY (17,2% przyrostu jakości życia pacjenta) dla trawoprostu. Natomiast dla tymololu zysk QALY wyniósł 1,42 QALY (wzrost o 12,8% przyrostu jakości życia pacjenta). Analiza inkrementalna wskazuje, że wartość współczynnika ICUR dla bimatoprostu wyniósł: 6 034 USD/QALY względem trawoprostu; 27 273 USD/QALY względem latanoprostu; 16,063 USD/QALY względem tymololu. Bimatoprost okazał się terapią dominującą w porównaniu do tafluprostu.

Wnioski autorów: Miejscowo stosowany bimatoprost zapewnia większą wartość dla pacjenta niż pozostałe analogi prostaglandyn i tymolol w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania. Bimatoprost jest użyteczny kosztowy w stosunku do pozostałych analogów prostaglandyn i tymololu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Założenia dot. obliczeń własnych Agencji przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”. Wykonano porównanie preparatu Taflotan z refundowanymi analogami prostaglandyn niezawierającymi środków konserwujących, w którym założono, że pacjent w ciągu 1 dnia terapii zużywa 1 bezpośrednio opakowanie jednostkowe leku (np. dla taflotanu 1 pojemnik po 0,3 ml). Odstąpiono także od uwzględnienia zapisów 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) – tj. bezpłatnego wydawania leków dla pacjentów powyżej 75 r.ż.

Koszty leków uwzględnionych, w horyzoncie 30 dni terapii, w obliczeniach własnych tj. bimatoprostu, latanoprostu i trawoprostu wydawanych świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową, wyznaczono waząc ceny leków refundowanych (Obwieszczenie MZ na 1 marca 2019 r.) liczbą zrefundowanych opakowań poszczególnych leków na podstawie danych refundacyjnych NFZ przedstawionych w Komunikacie DGL. Koszt Tafluprostu wyznaczono na podstawie danych Wnioskodawcy. Oszacowania kosztu terapii tafluprostem wykonano w dwóch wariantach: zgodnym z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu Taflotan i analizą podstawową Wnioskodawcy tj. Taflotan jest refundowany w odrębnej grupie limitowej z odpłatnością ryczałtową oraz w wariantcie zgodnym z zapisami ustawy o refundacji: Taflotan jest refundowany we wspólnej grupie limitowej 214.0 z odpłatnością 30%.

Poniżej przedstawiono różnice procentowe dla analizy podstawowej Wnioskodawcy oraz wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 38. Wyniki analizy - Obliczenia własne Agencji

Lek	PPP	p. Pacjenta	PPP+P
Analiza podstawowa Wnioskodawcy - Analiza inkrementalna różnice bez / z RSS różnice [%]			
BIM			
LAT			
TRA			
PGA ogółem			
Scenariusz Agencji bez / z RSS [PLN]			
TAF – odpłatność ryczałt, refundacja w ramach odrębnej grupy limitowej			
TAF - odpłatność 30 %, refundacja w ramach wspólnej grupie limitowej 214.0			
BIM			
LAT			
TRA			
Analiza inkrementalna: TAF – odpłatność ryczałt, refundacja w ramach odrębnej grupy limitowej vs Komparator [PLN]			
BIM			
LAT			
TRA			
Analiza inkrementalna: TAF – odpłatność ryczałt, refundacja w ramach odrębnej grupy limitowej vs Komparator [%]			
BIM			
LAT			
TRA			
Analiza inkrementalna: TAF - odpłatność 30 %, refundacja w ramach wspólnej grupie limitowej 214.0 vs Komparator [PLN]			
BIM			
LAT			
TRA			
Analiza inkrementalna: TAF - odpłatność 30 %, refundacja w ramach wspólnej grupie limitowej 214.0 vs Komparator [%]			
BIM			
LAT			
TRA			

5.4. Komentarz Agencji

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, która wykazała brak „w badaniach odnalezionych w ramach Analizy klinicznej istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami”.

Należy wskazać, że w analizie klinicznej Wnioskodawcy dla porównania tafluprostu z bimatoprostem w badaniu El Hajj Moussa 2018 wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego. Dodatkowo badania randomizowane dotyczące oceny tafluprostu bez konserwantów cechuje stosunkowo niska jakość. Biorąc powyższe pod uwagę oraz ze względu na brak dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Taflotan (tafluprost) w porównaniu do preparatów refundowanych analogów prostaglandyn niezawierających konserwantów istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

W rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono porównanie preparatu Taflotan z refundowanymi analogami prostaglandyn niezawierającymi środków konserwujących, w obliczeniach założono także, że pacjent w ciągu 30 dni terapii zużywa 1 opakowanie jednostkowe leku.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest 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, u dorosłych 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.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny);
- z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjent);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (wspólnej).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2019 do grudnia 2021.

Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, zakładający brak refundacji leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego;
- scenariusz „nowy”, w którym Taflotan (tafluprost) zostanie objęty refundacją w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego w ramach Wykazu leków refundowanych. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej.

Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym wyznaczono na podstawie średnich udziałów z okresu od maja do grudnia 2018 roku natomiast w scenariuszu nowym przyjęto, że struktura refundacji powróci do stanu z okresu sprzed skreślenia TAF z Wykazu leków refundowanych i wyznaczono udziały w rynku jako średnia z okresu od stycznia 2017 roku do kwietnia 2018 roku.

Tabela 39. Udziały w rynku w zależności od scenariusza

Scenariusz	TAF poza refundacją	TAF refundowany	BIM	LAT	TRA
Istniejący	■	■	■	■	■
Nowy	■	■	■	■	■

Warianty analizy

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Testowano warianty minimalny i maksymalny dla następujących obszarów:

- wielkość populacji docelowej,
- założenia refundacyjne.

Tabela 40. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności		Źródło danych
		Wariant	Wartość	
Udział listy D* w refundacji	41%	min.	0%	Wartości skrajne
Udział listy D* w refundacji	41%	maks.	100%	Wartości skrajne
Odsetek chorych z jaskrą w obu oczach	0,52	min.	0,00	Wartości skrajne
Odsetek chorych z jaskrą w obu oczach	0,52	maks.	1,00	Wartości skrajne
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 1	Założenie
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 2	Założenie
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 3	Założenie
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 4	Założenie

* lista leków refundowanych w ramach listy D – lista bezpłatnych leków dla seniorów.

Scenariusz 1: lek Taflotan jest refundowany w odrębnej grupie limitowej z poziomem odpłatności wynoszącym 30%. Prezentowane rozwiązanie refundacyjne nie ma wpływu na wynik w perspektywie wspólnej (cena detaliczna oraz RSS nie ulegają zmianie) jednak zmieniają się wyniki w perspektywie płatnika publicznego.

Scenariusz 2: lek Taflotan jest refundowany we wspólnej grupie limitowej 214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone za odpłatnością ryczałtową, przy czym limit finansowania w grupie 214.0 wyznaczać będzie lek Monoprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml, 90 szt. (18 saszetek po 5 poj. jednodawkowych).

Scenariusz 3: lek Taflotan jest refundowany we wspólnej grupie limitowej 214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone za odpłatnością 30%, przy czym limit finansowania w grupie 214.0 wyznaczać będzie lek Monoprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml, 90 szt. (18 saszetek po 5 poj. jednodawkowych).

Scenariusz 4: lek Taflotan jest refundowany we wspólnej grupie limitowej 214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone oraz pozostałe leki refundowane w tej grupie za odpłatnością 30%, przy czym limit finansowania w grupie 214.0 wyznaczać będzie lek Monoprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml, 90 szt. (18 saszetek po 5 poj. jednodawkowych).

Poniżej zestawiono liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym dla wariantów min. i max. uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej.

Tabela 41. Liczebność populacji docelowej: warianty alternatywne w scenariuszu nowym

Wariant	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji
Minimalny			
Maksymalny			

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową zdefiniowano jako liczbę pacjentów w analizowanym wskazaniu, którzy stosują leki z grupy PGA. Oszacowania liczby pacjentów Wnioskodawca dokonał na podstawie danych refundacyjnych NFZ. Na podstawie danych NFZ Wnioskodawca wskazuje, że liczba pacjentów stosujących jednoskładnikowe PGA ulega w kolejnych miesiącach cyklicznym wahaniom, w przedziale od ok. 90 tys. do ok. 100 tys. osób i charakteryzuje się stabilnym, umiarkowanym trendem wzrostowym.

W związku z powyższym jako prognozę liczby chorych stosujących PGA w wariantcie prawdopodobnym Wnioskodawca przyjął wartość oczekiwaną wyznaczoną na podstawie trendu liniowego przyłożonego do danych historycznych. Jako prognozę w wariantcie minimalnym (maksymalnym) przyjęto wartość trendu liniowego pomniejszonego (powiększonego) o przeciętne odchylenie standardowe.

Udziały oszacowane przez Wnioskodawcę dla poszczególnych PGA w rynku w okresie od stycznia 2017 roku do grudnia 2018 roku przedstawiono w rozdz. 6.1.1. AWA.

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej Wnioskodawca oszacował liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 42. Liczba chorych stosujących tafluprost w scenariuszu istniejącym i nowym

Scenariusz	Wariant	Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet (2019-2021)		
		I rok	II rok	III rok
Istniejący	Minimalny	■	■	■
	Prawdopodobny	■	■	■
	Maksymalny	■	■	■
Nowy	Minimalny	■	■	■
	Prawdopodobny	■	■	■
	Maksymalny	■	■	■

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt leków z grupy analogów prostaglandyn stosowanych w analizowanym wskazaniu (tafluprost, bimatoprost, latanoprost, travoprost);

W analizie Wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano wyłącznie koszt leków z grupy analogów prostaglandyn stosowanych w analizowanym wskazaniu. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, np. koszty diagnostyki, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, Wnioskodawca uznał za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych ze względu na brak różnic w skuteczności, bezpieczeństwie oraz monitorowaniu leczenia pomiędzy ocenianymi technologiami. Ponadto, w przypadku stosowania TAF i PGA w ramach terapii złożonej (jako leczenia wspomagającego do terapii beta-adrenolitykami) założono, że koszt beta-adrenolityków jest nieróżniący. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy, nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

W analizie podstawowej BIA Wnioskodawcy założono, że wnioskowana technologia refundowana będzie w nowej grupie limitowej, w której stanowić będzie podstawę limitu i wydawana pacjentom z odpłatnością ryczałtową.

Ponadto w perspektywie płatnika publicznego Wnioskodawca założył, że część świadczeniobiorców (41%) będzie otrzymywać leki bezpłatnie na podstawie przepisów art. 43a ust. 3 ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. i Komunikatu DGL z danymi refundacyjnymi za okres od stycznia do grudnia 2018 r.

Dane kosztowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy są tożsame z danymi kosztowymi przyjętymi w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 5.1.2. AWA „Dane wejściowe do modelu”. W tabeli poniżej przedstawiono miesięczny koszt stosowania PGA.

Tabela 43. Miesięczny koszt stosowania technologii lekowych w analizowanym wskazaniu [PLN]

Substancja	Koszt w perspektywie płatnika publicznego	Koszt w perspektywie wspólnej
Tafluprostum (wersja bez RSS)	■	■
Tafluprostum (wersja z RSS)	■	■
Bimatoprostum	58,42	64,38
Latanoprostum	58,25	64,21
Travoprostum	68,27	89,58
Refundowane PGA ogółem	58,98	66,04

Poniżej zestawiono podsumowanie pozostałych danych wejściowych do modelu Wnioskodawcy.

Tabela 44. Wybrane dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	3 lata	Ustawa o refundacji
Dawkowanie	1 kropla do oka na dzień	ChPL Taflotan, Bimaroz, Akistan, Travatan
Przeciętna liczba kropli stosowanych na dobę	1,52	Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie Chan 2017 i Fagagnolo 2015

refundacji w ramach listy A1	59%	Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie danych z Decyzji MZ nr RN 27K?150/04/2018
CZN TAF		
RSS		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywy płatnika publicznego bez RSS (z RSS) [mln PLN]

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wydatki całkowite									
Minimalny									
Prawdopodobny									
Maksymalny									
Wydatki związane z finansowanie technologii wnioskowanej									
Minimalny									
Prawdopodobny									
Maksymalny									

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywy wspólna bez RSS (z RSS) [mln PLN]

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wydatki całkowite									
Minimalny									
Prawdopodobny									
Maksymalny									

Wydatki związane z finansowanie technologii wnioskowanej									
Minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Wnioskodawca przyjął, iż liczba dorosłych chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, stosujących wnioskowaną technologię będzie wynosić (min-max): ■■■■■ pacjentów w pierwszym roku, ■■■■■ (■■■■■) pacjentów w drugim roku, ■■■■■ pacjentów w trzecim roku analizy.</p> <p>Na podstawie danych NFZ Wnioskodawca wskazuje, że liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących jednoskładnikowe PGA ulega w kolejnych miesiącach cyklicznym wahaniom, w przedziale od ■■■■■ osób i charakteryzuje się stabilnym, umiarkowanym trendem wzrostowym.</p> <p>Wg opinii Prof. med. Jacka P. Szaflika obecna liczba chorych w Polsce z rozpoznaniem jaskra z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego to 850 000-900 000, z czego u 75% osób oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.</p> <p>Wg opinii Dr. med. Anny Zalewskiej-Żmiewskiej obecna liczba chorych w Polsce z rozpoznaniem jaskra z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego to 800 000, z czego u 60-80% osób oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.</p> <p>Wg opinii Prof. med. Marka Rękasa Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki obecna liczba chorych w Polsce z rozpoznaniem jaskra to 2-3% populacji czyli około 400 000 – 800 000 chorych, z czego 90% to JPOK. Dane GUS mówią o ok. 420 000 zdiagnozowanych przypadków jaskry w Polsce u osób powyżej 15 r.ż. Według opinii eksperta u 5% osób oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.</p> <p>Dodatkowo patrz rozdz. 6.3.1. AWA „Ocena modelu Wnioskodawcy”.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	<p>W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2019 do grudnia 2021.</p> <p>Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.</p>
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	<p>Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. i Komunikatu DGL z danymi refundacyjnymi za okres od stycznia do grudnia 2018 r. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku.</p> <p>W analizie podstawowej Wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę / wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Natomiast zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Taflotan (tafluprost) będzie wydawany świadczeniobiorcom z odpłatnością 30%. Jednocześnie</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		należy wskazać, że Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości założył poziom odpłatności wynoszący 30%. Dodatkowo patrz rozdz. 6.3.1. AWA „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym wyznaczono na podstawie średnich udziałów z okresu od maja do grudnia 2018 roku, natomiast w scenariuszu nowym przyjęto, że struktura refundacji powróci do stanu z okresu sprzed skreślenia tafluprostu z Wykazu leków refundowanych i wyznaczono udziały w rynku jako średnia z okresu od stycznia 2017 roku do kwietnia 2018 roku. Wnioskodawca dokonał założenia, iż w scenariuszu nowym analizie pacjentów z populacji docelowej leczonych będzie tafluprostem.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto leki obecnie stosowane i refundowane we wnioskowanym wskazaniu, tj. latanoprost, trawoprost i bimatoprost. W świetle uwag Agencji dotyczących analizy klinicznej i ekonomicznej, odnoszących się do wyboru komparatora, należałoby rozważyć sytuację przejścia przez tafluprost chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem ocznym leczonych preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE	W analizie podstawowej Wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę / wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Natomiast zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Taflotan (tafluprost) będzie wydawany świadczeniobiorcom z odpłatnością 30%. Jednocześnie należy wskazać, że Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości założył poziom odpłatności wynoszący 30%.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji. W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych. Wyniki analiz wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej, przedstawiono wyłącznie w wariantcie uwzględniającym propozycję RSS. W ramach obliczeń własnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia propozycji RSS. Pozostałe założenia analizy Wnioskodawcy pozostały bez zmian.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wg Wnioskodawcy:

- „W praktyce klinicznej pacjent może używać jedną lub dwie krople dziennie. Bazując na danych z badań klinicznych i epidemiologicznych w analizie założono, że pacjent zużywa przeciętnie ok. półtora kropli dziennie. Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie założono, że 41% ocenianych leków jest wydawanych seniorom bezpłatnie na podstawie art. 43 ust 3. Ustawy o świadczeniach. Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie przyjęto, że lek Taflotan® będzie refundowany zgodnie z wnioskiem o refundację w ramach odrębnej grupy limitowej, w której będzie stanowić podstawę limitu i wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia.”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, 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.

Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

Struktura i liczebność populacji

Wnioskodawca przyjął, iż liczba dorosłych chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, stosujących wnioskowaną technologię będzie wynosić (min-max): [redacted] pacjentów w pierwszym roku, [redacted] pacjentów w drugim roku, [redacted] pacjentów w trzecim roku analizy. W celu oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, Wnioskodawca wykorzystał liczne założenia i źródła przytoczone w opracowaniu własnym – szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 2.5. analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszt leków z grupy analogów prostaglandyn stosowanych w analizowanym wskazaniu (tafluprost, bimatoprost, latanoprost, trawoprost).

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. i Komunikatu DGL z danymi refundacyjnymi za okres od stycznia do grudnia 2018 r.

W perspektywie płatnika publicznego Wnioskodawca założył, że część świadczeniobiorców (41%) będzie otrzymywać leki bezpłatnie na podstawie przepisów art. 43a ust. 3 ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Ograniczenia wg AOTMiT:

Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględniają wszystkich możliwych scenariuszy. W świetle uwag Agencji dotyczących analizy klinicznej i ekonomicznej, odnoszących się do wyboru komparatora, należałoby rozważyć sytuację przejścia przez tafluprost chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem ocznym leczonych preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.

Wnioskodawca błędnie założył liczbę zużywanych jednostek w ramach dawkowania leków – patrz komentarz zawarty w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

W analizie podstawowej Wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę / wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Natomiast zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Taflotan (tafluprost) będzie wydawany świadczeniobiorcom z odpłatnością 30%. Jednocześnie należy wskazać, że Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości założył poziom odpłatności wynoszący 30%.

Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji. W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem.

Wyniki analiz wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej, przedstawiono wyłącznie w wariantcie uwzględniającym propozycję RSS. W ramach obliczeń własnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia propozycji RSS. Pozostałe założenia analizy Wnioskodawcy pozostały bez zmian.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy w wersji z RSS [mln PLN]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
				I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	■	■	■	■	■	■
Udział listy D w refundacji	41%	min.	0%	■	■	■	■	■	■
Udział listy D w refundacji	41%	maks.	100%	■	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z jaskrą w obu oczach	0,52	min.	0%	■	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z jaskrą w obu oczach	0,52	maks.	100%	■	■	■	■	■	■
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 1	■	■	■	■	■	■
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 2	■	■	■	■	■	■
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 3	■	■	■	■	■	■
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 4	■	■	■	■	■	■

W powyższej analizie wrażliwości wykazano, że najtańszym rozwiązaniem dla płatnika publicznego jest refundacja leku Taflotan we wspólnej grupie limitowej z 30% poziomem odpłatności (scenariusz 3).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

Natomiast z uwagi na przedstawienie przez Wnioskodawcę wyników analiz wrażliwości wyłącznie w wariancie uwzględniającym propozycję RSS, w ramach obliczeń własnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia propozycji RSS. Pozostałe założenia analizy Wnioskodawcy pozostały bez zmian.

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości w wersji bez RSS – obliczenia AOTMiT [mln PLN]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
				I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	■	■	■	■	■	■
Udział listy D w refundacji	41%	min.	0%	■	■	■	■	■	■
Udział listy D w refundacji	41%	maks.	100%	■	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z jaskrą w obu oczach	0,52	min.	0%	■	■	■	■	■	■
Odsetek chorych z jaskrą w obu oczach	0,52	maks.	100%	■	■	■	■	■	■
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 1	■	■	■	■	■	■
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 2	■	■	■	■	■	■
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 3	■	■	■	■	■	■
Założenia refundacyjne	analiza podstawowa	alter.	scenariusz 4	■	■	■	■	■	■

W powyższej analizie wrażliwości wykazano, że najtańszym rozwiązaniem dla płatnika publicznego jest refundacja leku Taflotan we wspólnej grupie limitowej z 30% poziomem odpłatności (scenariusz 3).

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, 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. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

Ograniczenia wg AOTMiT:

Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględniają wszystkich możliwych scenariuszy. W świetle uwag Agencji dotyczących analizy klinicznej i ekonomicznej, odnoszących się do wyboru komparatora, należałoby rozważyć sytuację przejścia przez tafluprost chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem ocznym leczonych preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.

Wnioskodawca błędnie założył liczbę zużywanych jednostek w ramach dawkowania leków – patrz komentarz zawarty w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

W analizie podstawowej Wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę / wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Natomiast zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Taflotan (tafluprost) będzie wydawany świadczeniobiorcom z odpłatnością 30%. Jednocześnie należy wskazać, że Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości założył poziom odpłatności wynoszący 30%.

Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji. W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem.

Wyniki analiz wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej, przedstawiono wyłącznie w wariantach uwzględniającym propozycję RSS. W ramach obliczeń własnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach bez uwzględnienia propozycji RSS. Pozostałe założenia analizy Wnioskodawcy pozostały bez zmian.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

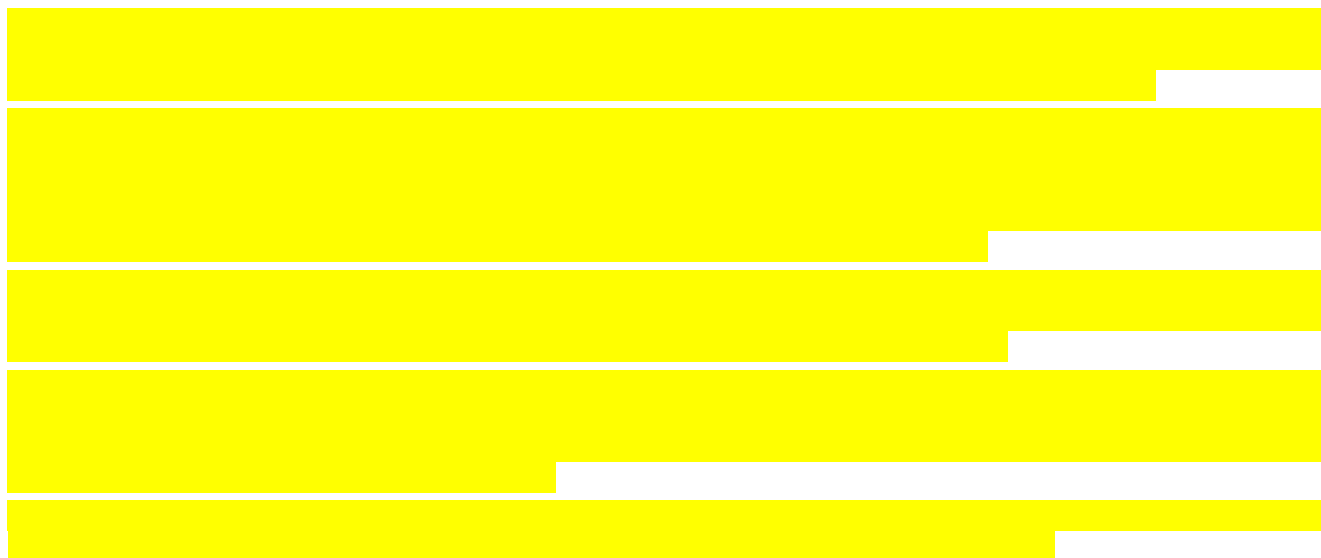


Tabela 51. Wyniki analizy racjonalizacyjnej (PLN)

Katalog	Oszczędności
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

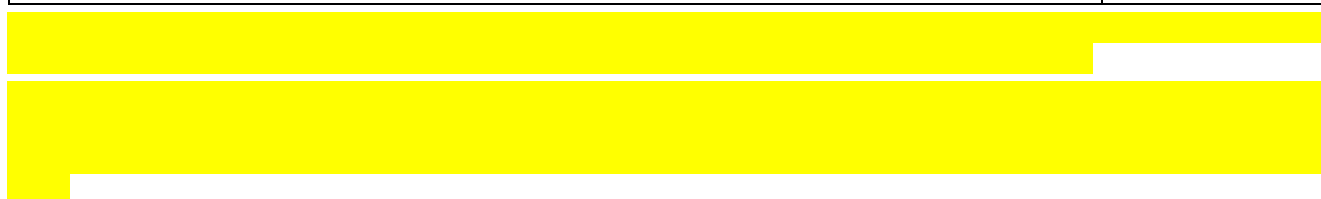


Tabela 52. Inkrementalny wynik Analizy racjonalizacyjnej oraz Analizy wpływu na system ochrony zdrowia [PLN]

Parametr	Suma w okresie horyzontu analizy – perspektywa płatnika publicznego	
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
Wynik analizy racjonalizacyjnej	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (variant maksymalny) z RSS	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia	[redacted]	[redacted]



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Taflotan (tafluprost) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 10 kwietnia 2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: taflotan, tafluprost i saflutan. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych (PBAC 2012, ZiN 2010, SMC 2009) zwraca się głównie uwagę na brak innych dostępnych preparatów kropli do oczu zawierającym prostaglandyny bez środków konserwujących oraz mniejsze lub równoważne koszty w stosunku stosowanych opcji leczenia. W rekomendacji negatywnej (HAS 2011) zwraca się głównie uwagę na niewystarczającą rzeczywistą korzyść ze stosowania kropli do oczu bez konserwantów zawierających tafluprost. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla Taflotan / tafluprost

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2012	PBAC rekomenduje włączenie kropli do oczu zawierających tafluprost (bez konserwantów) 15 µg/ml (0,0015%), pojemnik 0,3 ml na listę leków refundowanych PBS jako nieograniczona korzyść (ang. unrestricted benefit) w ogólnych i okulistycznych wykazach po cenie niższej o 13,65% od kropli do oczu zawierających tafluprost z uwzględnieniem dawek referencyjnych jednej kropli dziennie. PBAC wydał taką rekomendację ze względu na niewykazanie istotnej statystycznie nie mniejszej skuteczności (hipoteza typu non-inferiority) tafluprostu w redukcji ciśnienia śródgałkowego w stosunku do latanoprostu (preparat z konserwantami).
HAS 2011	Komitet ds. Przejrzystości nie zaleca umieszczenia preparatu Saflutan (tafluprost) na liście leków refundowanych przez krajowe ubezpieczenie zdrowotne oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i różnych usług publicznych. Ze względu na ograniczone dane dotyczące tolerancji tafluprostu bez środka konserwującego i wobec braku wykazania poprawy w zakresie stosowania się do zaleceń lekarza (ang. compliance) trudno jest określić dodatkowy wpływ, jaki Saflutan (tafluprost) ma na przebieg/nasilenie choroby i jakość życia. W związku z tym nie oczekuje się, że Saflutan będzie wnosił korzyść dla zdrowia publicznego. Nie przedstawiono poprawnego metodologicznie badania dla tafluprostu bez konserwantów (preparat Saflutan) u pacjentów odpowiadających wskazaniom zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, w szczególności u pacjentów z nietolerancją konserwantów. Tafluprost ze środkiem konserwującym nie wykazywał nie mniejszą skuteczność względem innego analogu prostaglandyny - latanoprostu, lecz wykazał nie mniejszą skuteczność w porównaniu do beta-blokeru - tymololu. Ze względu na metodologicznie słabe dostępne badania, nie wykazano poprawy tolerancji na Saflutan (tafluprost) w porównaniu z innymi analogami prostaglandyn, ani w porównaniu z preparatem tafluprostu ze środkiem konserwującym. W związku z tym stosunek skuteczności / działań niepożądanych dla tego produktu w tym wskazaniu nie został ustalony. Istnieją alternatywne metody leczenia. Rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Saflutanu (tafluprost) jest niewystarczająca, aby uzasadnić jego finansowanie przez National Health Insurance.
ZiN 2010	Tafluprost nie posiada odpowiednika w system refundacji leków (GVS, geneesmiddelenvergoedingsysteem). Wykazuje terapeutyczną wartość dodaną dla ograniczonej grupy pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia agonistami prostaglandyn (w monoterapii lub w terapii skojarzonej z beta-blokerem) i nie mogą być leczeni kroplami do oczu zawierającymi konserwanty. Tafluprost kwalifikuje się do umieszczenia w Załączniku 1B GVS. Włączeniu na listę leków refundowanych towarzyszą obniżone koszty obciążające budżet apteki.
SMC 2009	Krople do oczu tafluprost bez konserwantów są dopuszczone do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w celu zmniejszenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przebiegu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego - w monoterapii: u pacjentów, którzy odnieśli by korzyści z kropli do oczu pozbawionych konserwantów, którzy niewystarczająco odpowiadają na terapię pierwszego rzutu

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>lub osoby nietolerujące lub z występującymi przeciwwskazaniami do leczenia pierwszego rzutu lub jako terapia uzupełniająca do terapii beta-blokerami.</p> <p>Stosowanie tafluprostu jest ograniczone do pacjentów, którzy nie tolerują obecnie dostępnych preparatów prostaglandyn ze względu na udowodnioną wrażliwość na konserwant - chlorek benzalkoniowy.</p> <p>Tafluprost bez konserwantów wykazał równoważność z preparatem tafluprostu ze środkiem konserwującym w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Formułacja tafluprostu ze środkiem konserwującym wykazała nie mniejszą skuteczność niż beta-bloker, ale nie wykazała nie mniejszą skuteczność względem prostaglandyn w pierwotnej analizie wstępnej. Taflutan (tafluprost) jest jedynym dostępnym preparatem kropli do oczu zawierającym prostaglandyny bez środków konserwujących.</p>

HAS - Haute Autorité de santé; **PBAC**- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** - Scottish Medicines Consortium;
ZIN - Zorginstituut Nederland

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie dotyczy	Nie
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Tak	Nie dotyczy	Nie
Chorwacja	Tak	Nie dotyczy	Nie
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	Nie dotyczy	Nie
Dania	Tak	Nie dotyczy	Nie
Estonia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Finlandia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Tak	Nie dotyczy	Nie
Hiszpania	Tak	Nie dotyczy	Nie
Holandia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Irlandia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Islandia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Liechtenstein	Tak	Nie dotyczy	Nie
Litwa	Tak	tylko dla pacjentów wrażliwych na BAK	Nie
Luksemburg	Tak	Nie dotyczy	Nie
Łotwa	Tak	tylko dla pacjentów wrażliwych na BAK	Nie
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Portugalia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Tak	Nie dotyczy	Nie
Słowenia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Szwajcaria	Tak	Nie dotyczy	Nie
Szwecja	Tak	Nie dotyczy	Nie
Węgry	Tak	Nie dotyczy	Nie
Wielka Brytania	Tak	Nie dotyczy	Nie
Włochy	Tak	Nie dotyczy	Nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 15.04.2019 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Taflotan (tafluprost).

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Taflotan (tafluprost) jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.02.2019, znak PLR.4600.4253.2018.8.NB (data wpływu do AOTMiT 19.02.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taflotan (tafluprost), krople do oczu, 15mcg/ml, 30, sasz., kod EAN: 5909990675944;

Problem zdrowotny

Jaskra to grupa chorób charakteryzująca się postępującym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, manifestującym się w postaci typowych ubytków w polu widzenia i zmian w obrębie tarczy nerwu wzrokowego. Dzieje się tak na skutek utraty komórek zwojowych siatkówki w przebiegu ich apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki). 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. Z kolei nadciśnienie oczne to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (>21 do <30 mmHg), bez neuropatii nerwu wzrokowego. Nielezione nadciśnienie oczne stanowi poważny czynnik ryzyka rozwoju jaskry pierwotnej z otwartym kątem przesączania.

Obecnie jaskra jest drugą przyczyną ślepoty na świecie, a Światowa Organizacja Zdrowia umieściła ją na liście chorób cywilizacyjnych. Liczbę osób na świecie cierpiących z powodu obustronnej ślepoty w przebiegu jaskry oszacowano na 11,1 miliona w 2020 roku. 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. 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. 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 niepomysłne rokowania przy braku leczenia jaskra jest uznawana za chorobę cywilizacyjną. 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. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wybrał: latanoprost, trawoprost, bimatoprost jako komparatory. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych i są spójne dla AKL, AE i BIA.

Wybór latanoprostu, trawoprostu bimatoprostu jako komparatorów, uznano za zasadny, jednakże wg analityków Agencji, użytecznym by było dokonanie porównania preparatu tafluprost bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi także bez środków konserwujących.

Wg opinii ekspertów dr n. med. Anny Zaleskiej-Żmijewskiej i Prof. dr hab. n. med. Jaceka Szaflika aktualnie 80-90% pacjentów stosuje leczenie zachowawcze, tj. krople obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe. Według Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas 95% pacjentów jest obecnie leczonych kroplami.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie TAF względem LAT

W populacji chorych na OAG/OH TAF PF jest tak samo skuteczny jak LAT ze środkiem konserwującym w odniesieniu do redukcji IOP w czasie od 6 do 12 miesięcy. Uzyskane wyniki wskazują, iż chorzy osiągnęli cel leczenia zdefiniowany jako uzyskanie docelowego IOP. Wyniki uzyskane dla populacji chorych na NTG z badania, w którym zastosowano TAF ze środkiem konserwującym również wskazują na porównywalną skuteczność TAF

i LAT w czasie 3 miesięcy. Ocena dziennego IOP w czasie 24 miesięcy na podstawie badania typu non-inferiority przeprowadzonego dla porównania TAF ze środkiem konserwującym względem LAT potwierdziła hipotezę non-inferiority na podstawie analizy ANOVA w populacji ITT. Nie wykazano różnic pomiędzy TAF i LAT w czasie 6 tygodni dla średniej wartości dziennego IOP, natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę w czasie 24 miesięcy. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF ze środkiem konserwującym a LAT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie definiowanych odpowiednio jako redukcja IOP o co najmniej 15%, 20%, 25% i 30% w czasie 6 tygodni.

Porównanie TAF względem TRAW

Wyniki porównania TAF PF względem TRAW wskazują na brak różnic w skuteczności pomiędzy analizowanymi lekami. Obydwa leki okazały się być tak samo skuteczne pod względem obniżania IOP w czasie 6 miesięcy. Uzyskane wyniki świadczą o zrealizowaniu celu leczenia w postaci redukcji IOP do wartości docelowych. Nie wykazano również różnic pomiędzy TAF względem TRAW w populacji ogółem oraz w podgrupach z IOP poniżej i powyżej 15 mmHg na początku udziału w badaniu na podstawie badania w populacji chorych na NTG w zakresie redukcji IOP oraz odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja IOP o co najmniej 10%, 20% i 30%. TAF okazał się być znamienne statystycznie skuteczniejszy od TRAW w zakresie dla redukcji IOP o co najmniej 10% w czasie 3 miesięcy w podgrupie chorych z początkowym IOP poniżej 15 mmHg.

Porównanie TAF względem BIM

Wyniki analizy skuteczności dla porównania TAF względem BIM przeprowadzono na podstawie 1 badania randomizowanego. Wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na większą redukcję ciśnienia śródgałkowego w grupie BIM dla populacji ogółem, natomiast u chorych z ciśnieniem śródgałkowym ≥ 16 mmHg redukcja ta była wyższa w grupie chorych poddanych terapii TAF niż w grupie BIM.

Dodatkowe badania (TAF PF vs TAF ze środkiem konserwującym)

W ramach APD Wnioskodawca przedstawił także wnioski z trzech badań porównujących TAF bez środków konserwujących (PF) względem TAF zawierającego środek konserwujący (Hamacher 2008, Lee 2017, Tokuda 2017). W ramach oceny skuteczności przeprowadzonej na podstawie badań dotyczących porównania TAF z i bez środka konserwującego analizowano przede 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.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie TAF względem LAT

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy TAF i LAT w odniesieniu do częstości występowania zgonów, działań niepożądanych (w tym tych o ciężkim stopniu nasilenia), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz większości zdarzeń niepożądanych. W ramach oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TAF PF w odniesieniu do pogrubienia rzęs (zdarzenie odnotowano znamienne statystycznie rzadziej w grupie TAF PF w porównaniu z LAT). W ramach oceny zaburzeń powierzchni oka na podstawie skali OSDI stwierdzono, że w czasie 6 miesięcy nasilenie zaburzeń było znamienne statystycznie niższe w grupie chorych poddanych terapii TAF PF w porównaniu z tymi, którzy stosowali LAT. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TAF PF i LAT w zakresie czasu przerwania filmu łzowego, wyników uzyskanych w teście Schirmera w czasie od 3 do 12 miesięcy oraz dla porównania TAF względem LAT w odniesieniu do zmiany wyniku w skali oceniającej przekrwienie/zaczerwienie spojówek (brak różnic dla tego punktu końcowego odnotowano również w populacji chorych na NTG w czasie 3 miesięcy).

Porównanie TAF względem TRAW

Nie wykazano różnic pomiędzy TAF PF a TRAW w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (orbitopatii związanej ze stosowaniem prostaglandyn) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu w czasie 6 miesięcy. Analiza statystyczna wykazała istotną statystycznie przewagę TRAW nad TAF PF w odniesieniu do stopnia nasilenia choroby powierzchni oka. Uzyskany wynik należy interpretować z ostrożnością ze względu na stosunkowo niewielką próbę, niską jakość badania oraz fakt, iż ocena OSDI ma charakter subiektywny.

Porównanie TAF względem BIM

Nie wykazano różnic pomiędzy TAF PF a BIM w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (orbitopatii związanej ze stosowaniem prostaglandyn) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu w czasie 6 miesięcy. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują również na brak

istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do nasilenia choroby powierzchni oka na podstawie skali OSDI.

Dodatkowe badania (TAF PF vs TAF ze środkiem konserwującym)

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. W badaniu Lee 2017, w którym w zakresie 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. 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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej, która wykazała brak „w badaniach odnalezionych w ramach Analizy klinicznej istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami”.

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej Wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad latanoprostem, bimatoprostem oraz trawoprostem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Taflotan, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi

Należy wskazać, że w analizie klinicznej Wnioskodawcy dla porównania tafluprostu z bimatoprostem w badaniu El Hajj Moussa 2018 wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego. Dodatkowo badania randomizowane dotyczące oceny tafluprostu bez konserwantów cechuje stosunkowo niska jakość. Biorąc powyższe pod uwagę oraz ze względu na brak dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Taflotan (tafluprost)

w porównaniu do preparatów refundowanych analogów prostaglandyn niezawierających konserwantów istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

W rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono porównanie preparatu Taflotan z refundowanymi analogami prostaglandyn niezawierającymi środków konserwujących, w obliczeniach założono także, że pacjent w ciągu 30 dni terapii zużywa 1 opakowanie jednostkowe leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, 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. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

Ograniczenia wg AOTMiT:

Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględniają wszystkich możliwych scenariuszy. W świetle uwag Agencji dotyczących analizy klinicznej i ekonomicznej, odnoszących się do wyboru komparatora, należałoby rozważyć sytuację przejścia przez tafluprost chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem ocznym leczonych preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.

Wnioskodawca błędnie założył liczbę zużywanych jednostek w ramach dawkowania leków – patrz komentarz zawarty w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

W analizie podstawowej Wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę / wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Natomiast zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Taflotan (tafluprost) będzie wydawany świadczeniobiorcom z odpłatnością 30%. Jednocześnie należy wskazać, że Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości założył poziom odpłatności wynoszący 30%.

Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji. W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem.

Wyniki analiz wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej, przedstawiono wyłącznie w wariantcie uwzględniającym propozycję RSS. W ramach obliczeń własnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia propozycji RSS. Pozostałe założenia analizy Wnioskodawcy pozostały bez zmian.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono 10 kwietnia 2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: taflotan, tafluprost i saflutan. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych (PBAC 2012, ZIN 2010, SMC 2009) zwraca się głównie uwagę na brak innych dostępnych preparatów kropli do oczu zawierającym prostaglandyny bez środków konserwujących oraz mniejsze lub równoważne koszty w stosunku stosowanych opcji leczenia. W rekomendacji negatywnej (HAS 2011) zwraca się głównie uwagę na niewystarczającą rzeczywistą korzyść ze stosowania kropli do oczu bez konserwantów zawierających tafluprost.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W polskich wytycznych praktyki klinicznej leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta (PTO 2017) 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. Lek tafluprost należy do grupy preparatów przeciwjaskrowych i zwiężających źrenicę, analogów prostaglandyny, niezawierających konserwantów.</p> <p>Ponadto w analizie problemu decyzyjnego Wnioskodawcy na podstawie przeglądu badań dotyczących porównania tafluprostu bez środków konserwujących względem tafluprostu zawierającego konserwant, uznano, że obecność środka konserwującego ma wpływ na aspekty dotyczące bezpieczeństwa stosowanej terapii. W związku z powyższym w opinii AOTMiT należałoby wykonać porównanie preparatu tafluprost bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących. Powyższe skutkuje także niespełnieniem § 4 ust. 1 pkt 2 i § 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia.</p>	NIE	Patrz komentarz w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę
<p>Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględniają wszystkich możliwych scenariuszy (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). W świetle uwag Agencji dotyczących analizy klinicznej i ekonomicznej, odnoszących się do wyboru komparatora, należałoby rozważyć sytuację przejścia przez tafluprost chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem ocznym leczonych preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.</p>	NIE	Patrz komentarz w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.
<p>Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem.</p>	NIE	Patrz komentarz w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

Wg analityków Agencji, zasadnym byłoby dokonanie porównania preparatu tafluprost bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi także bez środków konserwujących.

W polskich wytycznych praktyki klinicznej leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta (PTO 2017), a także w wytycznych AAO 2016 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. Lek tafluprost należy do grupy preparatów przeciwjaskrowych i zwężających źrenicę, analogów prostaglandyn, niezawierających konserwantów.

W analizie problemu decyzyjnego Wnioskodawca podkreśla, iż w odniesieniu do bezpieczeństwa wykazano, że obecność środka konserwującego może mieć wpływ na profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym w opinii analityków użytecznym by było wykonanie porównania preparatu tafluprost bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.

Analiza ekonomiczna:

Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Należy wskazać, że w analizie klinicznej Wnioskodawcy dla porównania tafluprostu z bimatoprestem w badaniu El Hajj Moussa 2018 wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego. Dodatkowo badania randomizowane dotyczące oceny tafluprostu bez konserwantów cechuje stosunkowo niska jakość. Biorąc powyższe pod uwagę oraz ze względu na brak dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Taflotan (tafluprost) w porównaniu do preparatów refundowanych analogów prostaglandyn niezawierających konserwantów istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

Analiza wpływu na budżet:

Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględniają wszystkich możliwych scenariuszy. W świetle uwag Agencji dotyczących analizy klinicznej i ekonomicznej, odnoszących się do wyboru komparatora, należałoby rozważyć sytuację przejścia przez tafluprost chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem ocznym leczonych preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.

W analizie podstawowej Wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę / wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Natomiast zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Taflotan (tafluprost) będzie wydawany świadczeniobiorcom z odpłatnością 30%. Jednocześnie należy wskazać, że Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości założył poziom odpłatności wynoszący 30%.

Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji. W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Dhillon 2014** Dhillon S. Trastuzumab emtansine: A review of its use in patients with her2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab-based therapy. *Drugs* 2014; 74(6):675-686
- El Hajj Moussa 2018** El Hajj Moussa WG, Farhat R.G., Nehme J.C., i in., Comparison of Efficacy and Ocular Surface Disease Index Score between Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost, and Tafluprost in Glaucoma Patients, *J Ophthalmol.* 2018 Mar 7;2018:1319628
- Erb 2011** Erb C., Lanzl I., Seidova S. F. i in., Preservative-free tafluprost 0.0015% in the treatment of patients with glaucoma and ocular hypertension, *Adv Ther.* 2011 Jul, 28(7):575-85.
- Fogagnolo 2015** Fogagnolo P., Dipinto A., Vanzulli E. i in., A 1-year randomized study of the clinical and confocal effects of tafluprost and latanoprost in newly diagnosed glaucoma patients, *Adv Ther.* 2015 Apr, 32(4):356-69.
- Hommer 2010** Hommer A., Mohammed Ramez O., IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma, *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug, 26(8):1905-13
- Ikeda 2016** Ikeda Y., Mori K., Tada K. i in., Comparison study of intraocular pressure reduction efficacy and safety between latanoprost and tafluprost in Japanese with normal-tension glaucoma, *Clin Ophthalmol.* 2016 Aug 24,10:1633-7
- Inoue 2012** Inoue K., Shiokawa M., Higa R. i in., Adverse periocular reactions to five types of prostaglandin analogs, *Eye (Lond).* 2012 Nov, 26(11):1465-72
- Inoue 2013** Inoue K., Shiokawa M., Wakakura M. i in., Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs, *J Glaucoma* 2013 Oct-Nov, 22(8):626-31
- Inoue 2016** Inoue K., Setogawa A., Tomita G. i in., Nonresponders to Prostaglandin Analogs Among Normal-Tension Glaucoma Patients, *Ocul Pharmacol Ther* 2016 Mar, 32(2):90-6
- Keating 2016** Keating G. M., Tafluprost Ophthalmic Solution 0.0015 %: A Review in Glaucoma and Ocular Hypertension, *Clin Drug Investig.* 2016 Jun, 36(6):499-508
- Kuwayama 2014** Kuwayama Y., Nomura A., Prospective observational post-marketing study of tafluprost for glaucoma and ocular hypertension: short-term efficacy and safety, *Adv Ther.* 2014 Apr, 31(4):461-71
- Kuwayama 2017** Kuwayama Y., Hashimoto M., Kakegawa R. i in, Prospective Observational Post-Marketing Study of Tafluprost for Glaucoma and Ocular Hypertension: Effectiveness and Treatment Persistence, *Adv Ther.* 2017 Jun, 34(6):1411-1425
- Lanzl 2013** Lanzl I., Hamacher T., Rosbach K. i in., Preservative-free tafluprost in the treatment of naive patients with glaucoma and ocular hypertension, *Clin Ophthalmol.* 2013, 7:901-10
- Li 2016** Li T., Lindsley K., Rouse B. i in., Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis, *Ophthalmology.* 2016 Jan, 123(1):129-40
- Lin 2014** Lin L., Zhao Y. J., Chew P. T. i in., Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension, *Ann Pharmacother.* 2014 Dec, 48(12):1585-93
- Mastropasqua 2013** Mastropasqua L., Agnifili L., Fasanella V. i in., Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study, *Acta Ophthalmol.* 2013 Aug, 91(5):e397-405
- Mizoguchi 2012** Mizoguchi T., Ozaki M., Unoki K. i in., A randomized crossover study comparing tafluprost 0.0015% with travoprost 0.004% in patients with normal-tension glaucoma, *Clin Ophthalmol.* 2012, 6:1579-84
- Nomura 2018** Nomura A., Osaki H., Shimada F. i in., The clinical effectiveness of tafluprost on Japanese normal-tension glaucoma patients, *Clin Ophthalmol.* 2018 Mar 20, 12:539-548
- Ohyama 2017** Ohyama K., Kawakami H., Inoue M. i in., Blood Pressure Elevation Associated with Topical Prostaglandin F2α Analogs: An Analysis of the Different Spontaneous Adverse Event Report Databases, *Biol Pharm Bull.* 2017, 40(5):616-620
- Pantcheva 2011** Pantcheva M. B., Seibold L. K., Awadallah N. S. i in., Tafluprost: a novel prostaglandin analog for treatment of glaucoma, *Adv Ther.* 2011 Sep, 28(9):707-15
- Swymer 2012** Swymer C., Neville M. W., Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension, *Ann Pharmacother.* 2012 Nov, 46(11):1506-10
- Takagi 2018** Takagi Y., Santo K, Hashimoto M, Fukuchi T: Ocular hypotensive effects of prostaglandin analogs in Japanese patients with normal-tension glaucoma: a literature review. *Clin Ophthalmol* 2018; 12:1837-1844
- Traverso 2010** Traverso C. E., Ropo A., Papadia M. i in., A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of Tafluprost compared with latanoprostu, *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010 Feb, 26(1):97-104
- Tressler 2011** Tressler C. S., Beatty R., Lemp M. A. i in., Preservative use in topical glaucoma medications, *Ocular Surface.* 9 (3) (pp 140-158), 2011
- Uusitalo 2010** Uusitalo H., Pillunat L. E., Ropo A. i in., Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study, *Acta Ophthalmol.* 2010 Feb, 88(1):12-9

Rekomendacje kliniczne i finansowe

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
AAO 2018	Boyd K., McKinney J. K., <i>What is ocular hypertension?</i> <i>American Academy of Ophthalmology</i> , 2018, https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-ocular-hypertension [dostęp: 17.04.2019 r.]
EGS 2016	EGS, European Glaucoma Society, <i>Terminologia i wytyczne postępowania w jaskrze, wydanie IV, 2016</i>
HAS 2011	Haute Autorité de santé. Transparency Committee. Opinion 14 September 2011. SAFLUTAN 15 micrograms/ml, eye drops, single dose container of 0.3 ml B/30 (CIP code: 415 299-4) https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/saflutan_ct_10571.pdf [dostęp: 11.04.2019 r.]
PBAC 2012	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. March 2012. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/tafluprost.pdf [dostęp: 11.04.2019 r.]
PTO 2017	PTO, Polskie Towarzystwo Okulistyczne, <i>Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry (aktualizacja 2017)</i>
SMC 2009	Scottish Medicines Consortium. tafluprost 15 micrograms/ml preservative-free eye drops single-dose container (Saflutan®). No. (581/09). 06 November 2009. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2356/tafluprost_safflutan_final_november_2009_for_website.pdf [dostęp: 11.04.2019 r.]
ZiN 2010	Zorginstituut Nederland. Tafluprost (Saflutan) bij verhoogde intraoculaire druk bij openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie. 24.04.2010. https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/rapport/2010/03/22/tafluprost-saflutan-bij-verhoogde-intraoculaire-druk-bij-openkamerhoekglaucoom-en-oculaire-hypertensie/Tafluprost+%28Saflutan%29+bij+verhoogde+intraoculaire+druk+b+j+openkamerhoekglaucoom+en+oculaire+hypertensie.pdf [dostęp: 11.04.2019 r.]

Pozostałe publikacje

Brown 2019	Brown GC, Brown MM. Patient Preference-Based Comparative Effectiveness and Cost-Utility Analysis of the Prostaglandins for Open-Angle Glaucoma. <i>J Ocul Pharmacol Ther.</i> 2019 Apr;35(3):145-160.
Chan 2017	Chan M., Broadway D., Khawa A., i in., Glaucoma and intraocular pressure in EPIC-Norfolk Eye Study: cross sectional study, <i>BMJ</i> 2017; 358:j3889
ChPL Bimifree	Charakterystyka Produktu leczniczego Bimifree. https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36818-c [dostęp: 17.04.2019 r.]
ChPL Monoprost	Charakterystyka Produktu leczniczego Monoprost. https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=28887-c [dostęp: 17.04.2019 r.]
ChPL Rozaprost Mono	Charakterystyka Produktu leczniczego Rozaprost Mono. https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=31096-c [dostęp: 17.04.2019 r.]
ChPL Taflotan	Charakterystyka Produktu leczniczego Taflotan. https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17032-c [dostęp: 17.04.2019 r.]
ChPL Xaloptic Free	Charakterystyka Produktu leczniczego Xaloptic Free. https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33335-c [dostęp: 17.04.2019 r.]
Fogagnolo 2015	Fogagnolo P., Dipinto A., Vanzulli E., i in., A 1-year randomized study of the clinical confocal effect of tafluprost and latanoprost in newly diagnosed glaucoma patients, <i>Advances in Therapies</i> 2015, 32 (4), 356-369.
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
Komunikat DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do grudnia 2018 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7315.html [dostęp: 12.04.2019 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.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019, https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r [dostęp: 12.04.2019 r.]
PTO 2017	Wierzbowska-Przewodnicząca J., Grabska-liberek I., Majczyk-Ionescu J. i in., <i>Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry (aktualizacja 2017)</i> , Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2017

- Stodolska-Nowak 2017** Stodolska-Nowak A., Siwiec-Prościńska J., *Jaskra*, Okulistyka po dyplomie, 2017
<https://podyplomie.pl/okulistyka/26671,jaskra> (data dostępu: 21.11.2018 r.)
- Vass 2007** *Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension*;
https://www.cochrane.org/CD003167/EYES_medical-interventions-for-primary-open-angle-glaucoma-and-ocular-hypertension (data dostępu: 21.11.2018 r.)
- Wierzbowska 2014** Wierzbowska J., Terapie eksperymentalne w jaskrze, *Ophtha Therapy* 2014, Vol. 1/Nr 4(4): 239-245.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Taflotan (tafluprost) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED]. Wersja 1.1, Warszawa, 04.04.2019 r.
- Zał. 6. Strategie wyszukiwania Agencji.
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.
- Zał. 8. Wykaz produktów leczniczych refundowanych we wskazaniu jaskra.
- Zał. 9. Arkusz kalkulacyjny MS Excel z obliczeniami Agencji.

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Betoptic S, krople do oczu, zawiesina, 2.5 mg/ml	10 ml	05909990186525	20,43	21,45	9,66	30%	17,26
Betoptic S, krople do oczu, zawiesina, 2.5 mg/ml	5 ml	05909990186518	10,21	10,72	4,83	30%	8,72
Optibetol 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml	5 ml (but.)	05909990925513	6,33	6,65	4,83	30%	4,65
Bimakolan, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 butelka 3 ml	05909991137403	25,38	26,65	33,99	ryczałt	3,20
Bimakolan, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	3 butelki po 3 ml	05909991137397	76,14	79,95	93,29	ryczałt	8,96
Bimaroz, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 butelka 3 ml	05909991105594	30,83	32,37	36,52	ryczałt	6,39
Bimaroz, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	3 butelki 3 ml	05909991105600	92,51	97,14	109,56	ryczałt	9,88
Bimatoprost Genoptim, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 but.po 3 ml	05909991285708	30,84	32,38	36,52	ryczałt	6,40
Bimatoprost Genoptim, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	3 butelki po 3 ml	05907553017644	90,45	94,97	108,32	ryczałt	8,96
Bimican, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 but.po 3 ml	05909991097066	34,02	35,72	36,52	ryczałt	9,74
Bimican, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	3 but.po 3 ml	05909991097073	102,06	107,16	109,56	ryczałt	19,90
Bimifree, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 but.po 3 ml	05909991335663	30,14	31,65	36,52	ryczałt	5,67
Bimifree, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	3 but.po 3 ml	05909991335670	90,45	94,97	108,32	ryczałt	8,96
Lumigan, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 but.po 3 ml	0590999008469	30,73	32,27	36,52	ryczałt	6,29
Treprovist, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909991094041	27,54	28,92	32,61	ryczałt	6,33

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vizibim, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 butelka 3 ml	05909991310769	30,12	31,63	36,52	ryczałt	5,65
Vizibim, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	3 butelki po 3 ml	05909991310776	90,36	94,88	108,22	ryczałt	8,96
Ganfort, krople do oczu, roztwór, 0,3+5 mg/ml	1 but.po 3 ml	05909990574315	43,15	45,31	36,52	ryczałt	19,33
Biprolast, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	3 but.po 5 ml	05906414000900	49,90	52,40	63,65	ryczałt	8,00
Oculobrim, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	3 butelki po 5 ml	05907553017897	49,36	51,83	63,08	ryczałt	8,00
Alphagan, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml	05909990865024	21,60	22,68	28,39	ryczałt	3,37
Biprolast, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990874194	22,68	23,81	28,39	ryczałt	4,50
Briglau PPH, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but.)	05909990974641	22,68	23,81	28,39	ryczałt	4,50
Brymont, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml	05909990866106	16,60	17,43	23,31	ryczałt	3,20
Luxfen, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but.)	05909990677733	22,68	23,81	28,39	ryczałt	4,50
Oculobrim, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	1 butelka po 5 ml	05909991304751	16,61	17,44	23,32	ryczałt	3,20
Combigan, krople do oczu, roztwór, 2+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990570546	29,16	30,62	28,39	ryczałt	11,31
Azopt, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990869114	29,84	31,33	28,39	ryczałt	12,02
Brinzolamide Genoptim, krople do oczu, roztwór, 10 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909991250386	21,44	22,51	28,39	ryczałt	3,20
Optilamid, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909991223571	22,68	23,81	28,39	ryczałt	4,50
Optilamid, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml	3 butelki po 5 ml	05909991223588	64,31	67,53	78,78	ryczałt	8,00
Dorzolamid STADA, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990880591	14,30	15,02	18,93	ryczałt	3,79
Dorzolamide Genoptim/Dorzoma Mono, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909991234904	14,94	15,69	18,93	ryczałt	4,46
Dorzostill, krople do oczu, 20 mg/ml	5 ml	05909990795284	14,31	15,03	18,93	ryczałt	3,80
Dropzol, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.	05909990838325	14,90	15,65	18,93	ryczałt	4,42
Nodofree, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 butelka 5 ml	05909991344306	14,30	15,02	18,93	ryczałt	3,79
Nodofree, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	3 butelki 5 ml	05909991344313	42,92	45,07	54,07	ryczałt	5,33
Nodom, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990942855	17,17	18,03	18,93	ryczałt	6,80
Nodom, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	3 butelki po 5 ml	05900257101015	42,92	45,07	54,07	ryczałt	5,33
Rozalin, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990643929	18,79	19,73	18,93	ryczałt	8,50
Rozalin, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	3 x 5 ml	05906414000962	44,28	46,49	55,49	ryczałt	5,33
Trusopt, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990661329	16,16	16,97	18,93	ryczałt	5,74

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vizidor, krople do oczu, 20 mg/ml	1 butelka po 5 ml	05909991310936	14,30	15,02	18,93	ryczałt	3,79
Vizidor, krople do oczu, 20 mg/ml	3 butelki po 5 ml	05909991310943	42,92	45,07	54,07	ryczałt	5,33
Cosopt, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990442423	25,53	26,81	28,39	ryczałt	7,50
Dorzolamide + Timolol Genoptim, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990894383	18,99	19,94	25,82	ryczałt	3,20
Dropzol Tim, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990898305	18,99	19,94	25,82	ryczałt	3,20
Nodofree Combi, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but. po 5 ml	05909991340674	18,99	19,94	25,82	ryczałt	3,20
Nodofree Combi, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	3 but. po 5 ml	05909991340681	56,97	59,82	71,07	ryczałt	8,00
Nodom Combi, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909991067267	22,68	23,81	28,39	ryczałt	4,50
Nodom Combi, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	3 but.po 5 ml	05909991067274	57,15	60,01	71,25	ryczałt	8,00
Ofidiorix, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	5 ml	05909990866144	19,21	20,17	26,05	ryczałt	3,20
Rozacom, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990746705	23,64	24,82	28,39	ryczałt	5,51
Rozacom, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	3 x 5 ml w butelce	05906414000955	57,15	60,01	71,25	ryczałt	8,00
Vizidor Duo, krople do oczu, 20 + 5 mg/ml	1 butelka po 5 ml	05909991311049	18,99	19,94	25,82	ryczałt	3,20
Akistan, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909990995479	21,06	22,11	28,93	ryczałt	3,20
Akistan, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	3 but.po 2,5 ml	05909991189792	62,64	65,77	78,59	ryczałt	8,00
Latalux, krople do oczu, roztwór, 0.05 mg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909990813582	28,08	29,48	32,61	ryczałt	6,89
Latanoprost Genoptim, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909990931873	25,70	26,99	32,61	ryczałt	4,40
Latanoprost STADA, krople do oczu, 50 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909990853007	21,60	22,68	29,50	ryczałt	3,20
Monoprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	30 szt. (6 saszetek po 5 poj. jednodawkowych)	05909991019693	32,92	34,57	39,13	ryczałt	6,33
Monoprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	90 szt. (18 saszetek po 5 poj. jednodawkowych)	05909991019709	98,76	103,70	117,39	ryczałt	9,60
Rozaprost, krople do oczu, roztwór, 0.05 mg/1 ml	1 but.po 2,5 ml	05909990841448	29,16	30,62	32,61	ryczałt	8,03
Rozaprost, krople do oczu, roztwór, 0.05 mg/ml	3 but.po 2,5 ml	05900411001298	83,16	87,32	97,83	ryczałt	10,31
Rozaprost Mono, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	30 poj.	05909991102883	33,48	35,15	39,13	ryczałt	6,91
Rozaprost Mono, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	90 poj.	05909991102890	100,43	105,45	117,39	ryczałt	11,35
Xalatan, krople do oczu, roztwór, 0.05 mg/ml (0.005%)	2,5 ml (but.)	05909990411818	29,15	30,61	32,61	ryczałt	8,02
Xaloptic, krople do oczu, roztwór, 0.05 mg/ml	2,5 ml (but.)	05909990741311	32,39	34,01	32,61	ryczałt	11,42
Xaloptic, krople do oczu, roztwór, 0.05 mg/ml	3 but.po 2,5 ml	05903060601673	86,67	91,00	97,83	ryczałt	13,99

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Xaloptic Free, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	30 szt.	05909991220365	34,52	36,25	39,13	ryczałt	8,00
Xaloptic Free, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	90 szt.	05909991220396	103,56	108,74	117,39	ryczałt	14,65
Latacom, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909990879687	32,40	34,02	32,61	ryczałt	11,43
Latacom, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	3 but.po 2,5 ml	05906414000948	68,03	71,43	84,25	ryczałt	8,00
Latanoprost Timolol Genoptim, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	1 but. po 2,5 ml	05909991306649	22,46	23,58	30,40	ryczałt	3,20
Tilaprox, krople do oczu, 50+5 µg/ml + mg/ml	2,5 ml	05909990946587	28,84	30,28	32,61	ryczałt	7,69
Xalacom, krople do oczu, roztwór, 0,05+5 mg/ml	2,5 ml (but.)	05909991057213	32,35	33,97	32,61	ryczałt	11,38
Xaloptic Combi, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909990894543	32,40	34,02	32,61	ryczałt	11,43
Xaloptic Combi, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	3 but.po 2,5 ml	05903060606630	77,76	81,65	94,47	ryczałt	8,00
Pilocarpinum WZF 2%, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	10 ml (2x5 ml)	05909990237524	6,05	6,35	8,76	30%	2,63
Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml	1 but.po 5 ml	05909990187713	4,87	5,11	4,83	30%	3,11
Ofensin, krople do oczu, roztwór, 2,5 mg/ml	5 ml	05909990073610	3,28	3,44	4,83	30%	1,45
Ofensin, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml	5 ml	05909990073719	3,28	3,44	4,83	30%	1,45
Travatan, krople do oczu, roztwór, 0,04 mg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909990942619	41,04	43,09	32,61	ryczałt	20,50
Travoprost Genoptim, krople do oczu, roztwór, 40 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909991197629	30,08	31,58	32,61	ryczałt	8,99
Vizitrav, krople do oczu, roztwór, 40 µg/ml	1 poj.a 2,5 ml	05909991321949	30,06	31,56	32,61	ryczałt	8,97
Vizitrav, krople do oczu, roztwór, 40 µg/ml	3 poj.a 2,5 ml	05909991321956	90,17	94,68	97,83	ryczałt	17,67
DuoTrav, krople do oczu, roztwór, 0,04+5 mg/ml	1 but.po 2,5 ml	05909990586172	44,77	47,01	32,61	ryczałt	24,42