

Rekomendacja nr 28/2019

z dnia 30 kwietnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Taflotan (tafluprost) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Taflotan (tafluprost) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, **pod warunkiem** włączenia wnioskowanego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej 214.0.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii, pod warunkiem włączenia wnioskowanego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej 214.0.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono zarówno randomizowane badania eksperymentalne jak i obserwacyjne, w których porównywano wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami. Wnioski płynące z tych badań wskazują na zbliżoną skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tafluprostu w kroplach w porównaniu do latanoprostu, trawoprostu oraz bimatoprostu (również w postaciach kropli doocznych), które stanowią najczęściej stosowane technologie w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. Należy jednak mieć na uwadze, że w badaniu El Hajj Moussa 2018 odnotowano istotną statycznie różnicę w odniesieniu do średniej wartości ciśnienia śródgałkowego na korzyść bimatoprostu w porównaniu do tafluprostu. Ponadto w wyniku oceny choroby powierzchni oka wg. skali (ang. *Ocular Surface Disease Index*) odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść trawoprostu w stosunku do tafluprostu, choć należy te wyniki traktować z ostrożnością ze względu na subiektywny charakter skali. Mając na uwadze powyższe wyniki, które w odróżnieniu od pozostałych porównań i wyników odnoszących się do wartości ciśnienia śródgałkowego (w kontekście skuteczności) oraz zdarzeń oraz działań niepożądanych (w kontekście bezpieczeństwa), wskazują na różnice istotne statystycznie między porównowanymi technologiami, wnioskowanie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie należy traktować z ostrożnością.

Dodatkowym ograniczeniem analizy jest fakt, że przedstawione badania są w większości porównaniem preparatu z tafluprostem bez środków konserwujących z komparatorami

w postaci preparatów zawierających środki konserwujące. Natomiast 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. Tym samym w ocenie Agencji warto byłoby porównać ocenianą technologię do innych leków niezawierających substancji konserwujących w składzie.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. [REDAKTOWANE]

Należy mieć na uwadze, że wskazane w analizie podstawowej wyniki charakteryzują się ograniczeniami ze względu na komparatory zawierające środki konserwujące.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej niezależnie od zastosowania instrumentu podziału ryzyka.

W analizie podstawowej wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek będzie wydawany pacjentom z odpłatnością ryczałtową, co nie odpowiada uwarunkowaniom prawnym dot. kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), Art. 14). Zgodnie z zapisami ustawowymi po objęciu refundacją Taflotan (tafluprost) powinien być wydawany świadczeniobiorcom z odpłatnością 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, zatem według Agencji, lek powinien zostać zakwalifikowany do obecnie istniejącej grupy limitowej 214.0 w której znajdują się wskazane w analizach komparatory.

Ponadto, biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych analiz (w szczególności analizy klinicznej i wpływu na budżet wykazującej wzrost kosztów dla pacjenta), należy rozważyć możliwość obniżenia ceny zbytu netto produktu leczniczego Taflotan, przy której koszty terapii ocenianym lekiem nie będą przewyższać kosztów terapii z zastosowaniem produktów alternatywnych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Taflotan (tafluprost), 15 µg/ml, roztwór w pojemnikach jednodawkowych zapakowanych po 10 szt. w pojemniki foliowe, 30 pojemników w całym opakowaniu, EAN: 5909990675944, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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.

Jaskra z otwartym kątem przesączania (OAG, ang. *open angle glaukoma*) 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 (OH, ang. *ocular hypertension*) 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. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe wywołuje niedokrwienie tarczy nerwu wzrokowego, prowadzące do uszkodzenia włókien nerwowych siatkówki, co z kolei objawia się zmianami w polu widzenia.

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

Obecnie jaskra jest drugą przyczyną ślepoty na świecie, a Światowa Organizacja Zdrowia umieściła ją na liście chorób cywilizacyjnych. 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.

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.

Jaskra otwartego kąta jest chorobą trudną do wykrycia na wczesnych etapach jej rozwoju ze względu na brak charakterystycznych objawów mogących zaniepokoić chorego. 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.

Rokowanie w przypadku jaskry zależy od tego, kiedy wykryta zostanie choroba. Jeśli diagnoza zostanie postawiona przed znaczącym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, rokowanie jest 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.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Taflotan we wnioskowanym wskazaniu wskazał latanoprost (LAT), trawoprost (TRAW) oraz bimatoprost (BIM).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów wskazujące na znaczny udział w praktyce terapeutycznej kropli do oczu oraz aktualnie refundowane technologie, wybór komparatorów można uznać za zasadny. Należy jednak mieć na uwadze, że zasadne byłoby porównanie wnioskowanej

technologii lekowej z produktami leczniczymi, które tak jak Taflotan, nie posiadają środków konserwujących.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Taflotan zawiera substancję czynną tafluprost w postaci kropli do oczu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tafluprost to fluorowany analog prostaglandyny F2 α . 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 – twarდówkową. 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.

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. W monoterapii 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.

Jako leczenie wspomagające do terapii beta-adrenolitykami.

TAFLOTAN jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku ≥ 18 lat.

Wnioskowane wskazanie to leczenie jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, należy zatem uznać, że jest to wskazanie zbieżne z rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych do przeglądu systematycznego włączono:

- 5 badań randomizowanych dotyczących terapii OAG i OH:
 - El Hajj Moussa 2018 – badanie otwarte, jednośrodkowe; grupy pacjentów oraz interwencje: 8 otrzymujących bimatoprost (BIM), 7 otrzymujących latanoprost (LAT), 8 otrzymujących trawoprost (TRAW) oraz 9 otrzymujących tafluprost bez konserwantów (TAF PF, ang. *tafluprost-preservative free*); wszystkie preparaty zawierały konserwanty, z wyjątkiem tego gdzie substancją czynną był tafluprost; okres obserwacji: 6 miesięcy.

- Fogagnolo 2015 – badanie otwarte, jednośrodkowe; grupa badana stosowała produkt leczniczy zawierający TAF PF (liczba oczu: 32), natomiast grupa kontrolna stosowała produkt leczniczy z LAT z konserwantem (liczba oczu: 35); okres obserwacji: 12 miesięcy;
- Mastropasqua 2013 – badanie otwarte, jednośrodkowe; grupa badana otrzymywała TAF PF, 3 grupy badane: LAT, LAT z konserwantem oraz rozwór soli fizjologicznej; okres obserwacji: 6 miesięcy.
- Traverso 2010 – badanie podwójnie zaślepienie, II fazy; TAF względem LAT; grupa badana otrzymywała TAF z konserwantem, grupa kontrolna otrzymywała LAT z konserwantem; okres obserwacji: 6 tygodni;
- Mizoguchi 2012 – badanie otwarte, wielośrodkowe; grupa badana otrzymywała TAF, natomiast grupa kontrolna TRAW, okres obserwacji: 15 miesięcy;
- 2 badania randomizowane odnoszące się do populacji chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania z normalnym ciśnieniem śródgałkowym (NTG, ang. *normal tension glaucoma*):
 - Ikeda 2016 – badanie otwarte, jednośrodkowe; liczba pacjentów: 30; grupa badana: pacjenci stosowali 12 tygodni LAT, a następnie przechodzili na TAF (w badaniu nie przedstawiono danych na temat obecności konserwantu w produkcie zawierającym tafluprost) i stosowali go następnie 12 tygodni; grupa kontrolna: pacjenci stosowali 12 tygodni TAF, a następnie przechodzili na LAT i stosowali go następnie 12 tygodni.
 - Uusitalo 2010 – badanie, podwójnie zaślepienie, III fazy, wielośrodkowe; grupa badana stosowała TAF z konserwantem; grupa kontrolna stosowała LAT z konserwantem; okres obserwacji: 24 miesiące;

Ponadto włączono:

- 2 badania 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 jednoramiennych – 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 Ohayama 2017.

Dodatkowo w ramach porównania TAF PF vs TAF przedstawiono badania Hamacher 2008, Lee 2017 oraz Tokuda 2017.

Ocena jakości badań

Badania randomizowane zostały ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. W ramach poszczególnych domen oceniono ryzyko popełnienia błędu systematycznego:

- W badaniu El Hajj Moussa 2018:
 - na niskie w domenach: związanych z wykluczeniem, raportowaniem oraz z innymi rodzajami błędów;
 - na wysokie w domenach: związanych z zaślepieniem uczestników i badaczy;
 - określono jako nieznane w domenach: związanych z losowym przydziałem do grup, utajnieniem kodu randomizacji oraz z oceną punktów końcowych.
- W badaniu Fogagnolo 2015:

- Na niskie w domenach: związanych z losowym przydziałem do grup, utajnieniem kodu randomizacji, oceną punktów końcowych oraz wybiórczego raportowania.
- Na wysokie w domenach: związanych z zaślepieniem uczestników i badaczy, z wykluczeniem oraz innymi rodzajami błędów;
- W badaniu Mastropasqua 2013:
 - Na niskie w domenach: związanych z utajnieniem kodu randomizacji oraz wybiórczym raportowaniem;
 - Na wysokie w domenach: związanych z zaślepieniem uczestników i badaczy, z oceną punktów końcowych, z wykluczeniem oraz innymi rodzajami błędów.
 - Określono jako nieznane w domenach: związanych z losowym przydziałem do grup, utajnieniem kodu randomizacji,
- W badaniu Uusitalo 2010:
 - Na niskie w domenach: związanych z zaślepieniem uczestników i badaczy, wykluczeniem, wybiórczym raportowaniem oraz innymi rodzajami błędów;
 - Określono jako nieznane w domenach: związanych z losowym przydziałem do grup, utajnieniem kodu randomizacji oraz oceną punktów końcowych.
- W badaniu Traverso 2010:
 - Na niskie w domenach: związanych z utajnieniem kodu randomizacji, zaślepieniem uczestników i badaczy, wykluczeniem, wybiórczym raportowaniem, innymi rodzajami błędów;
 - Określono jako nieznane w domenach: związanych z losowym przydziałem do grup oraz oceną punktów końcowych.
- W badaniach Ikeda 2016 oraz Mizoguchi 2012:
 - Na niskie w domenach: związanych z wykluczeniem oraz wybiórczym raportowaniem;
 - Na wysokie w domenach: związanych z zaślepieniem uczestników i badaczy oraz innymi rodzajami błędów;
 - Określono jako nieznane w domenach: związanych z losowym przydziałem do grup, utajnieniem kodu randomizacji oraz oceną punktów końcowych.

Pomiar efektów terapii

Do oceny skuteczności leczenia posłużono się następującymi skalami:

- OSDI (ang. *Ocular Surface Disease Index*) – Wyniki uzyskiwane w skali OSDI zawierają się w zakresie od 0 do 100. Skala ma charakter subiektywnej oceny. Wyższy wynik świadczy o silniejszym nasileniu choroby powierzchni oka.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich.

Skuteczność

TAF vs LAT

Ciśnienie śródgałkowe

- Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego

W badaniach El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015 oraz Mastropasqua 2013 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do zmiany ciśnienia śródgałkowego (mmHg) w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy.

W badaniu Ikeda 2016 również nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do ciśnienia śródgałkowego.

- Dzielne ciśnienie śródgałkowe

W badaniu Uusitalo 2010 zmiana dziennego ciśnienia śródgałkowe po 24 miesiącach terapii względem wartości początkowej, nie była istotna statystycznie, co potwierdziło hipotezę badania *non-inferiority*.

Odpowiedź na leczenie

- W badaniu Traverso 2010 nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja IOP (ang. *intra ocular pressure* – ciśnienie śródgałkowe) o odpowiednio co najmniej 15%, 20%, 25% oraz 30%.

TAF vs TRAW

Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego

- W badaniu El Hajj Moussa 2018 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do średniej wartości ciśnienia śródgałkowego w okresie obserwacji 6 miesięcy.
- W badaniu Mizoguchi 2012 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do średniej wartości ciśnienia śródgałkowego w okresie obserwacji 12 tygodni.

Odpowiedź na leczenie

- W badaniu Mizoguchi 2012 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja ciśnienia śródgałkowego w okresie obserwacji 12 tygodni.

TAF vs BIM

- W badaniu El Hajj Moussa 2018 odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść TAF PF w 6 miesięcznym okresie obserwacji: MD= 2,61 (95% CI: 0,79; 4,43).

Dodatkowe badania (TAF PF vs TAF)

W badaniach Hamacher 2008, Lee 2017 oraz Tokuda 2017 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.

Na podstawie badania Tokuda 2017 wykazano istotne statystycznie różnice w ocenie TAF PF i TAF zawierającego środek konserwujący. W grupie chorych stosujących produkt zawierający środek konserwujący 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.

Skuteczność praktyczna

Według autorów badania Inoue 2016, 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.

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.

Bezpieczeństwo

TAF vs LAT

Zgony

- W badaniach Traverso 2010 oraz Uusitalo 2010 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między TAF i LAT w odniesieniu do zgonów.
- W badaniu Uusitalo 2010 odnotowano zgony w obu grupach jednak nie zostały uznane za związane z leczeniem.

Działania niepożądane

- W badaniach El Hajj Moussa 2010 oraz Uusitalo 2010 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między TAF i LAT w odniesieniu do działań niepożądanych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

- W badaniach Traverso 2010 oraz Uusitalo 2010 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między TAF i LAT w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych.
- W badaniu Uusitalo 2010 autorzy wskazali, że odnotowano 26 zdarzeń w grupie TAF oraz 25 zdarzeń w grupie kontrolnej, które nie były związane z narządem wzroku i zostały uznane za niezwiązane z leczeniem lub było mało prawdopodobne, aby były związane ze stosowaną terapią.
- W badaniu Traverso 2010 autorzy badania wskazali, iż 1 ciężkie zdarzenie niepożądane (otwór w płamce żółtej / torbiel), wystąpiło u chorego otrzymującego 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.

Zdarzenia niepożądane

- W badaniach Traverso 2010, Uusitalo 2010 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między 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.
- Istotnie statystycznie niższą częstość występowania zwiększonego wzrostu rzęs odnotowano w grupie stosującej TAF PF w porównaniu z LAT w okresie obserwacji 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.

Ocena zaburzeń powierzchni oka

- W metaanalizie wyników badań El Hajj Moussa 2018 oraz Matsopasqua 2013 odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść TAF PF w stosunku do LAT w odniesieniu do nasilenia choroby powierzchni oka ocenianej w skali OSDI.
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TAF PF i LAT w zakresie:
 - czasu przerwania filmu łzowego;
 - wyników uzyskanych w teście Schirmera;
 - zmiany wyniku w skali oceniającej przekrwienie/zaczerwienienie spojówek.

TAF vs TRAW

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.

Zdarzenia niepożądane

- Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami w czasie 6 miesięcy w odniesieniu do zdarzeń ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu.

Ocena zaburzeń powierzchni oka

- W badaniu El Hajj Moussa 2018 odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy stosującej TRAW w porównaniu do grupy stosującej TAF w odniesieniu do stopnia nasilenia choroby powierzchni oka w skali OSDI po 6 miesiącach leczenia – MD=14,92 (10,89; 18,95).

TAF vs BIM

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między 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)

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.

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 znacznemu pogorszeniu. Autorzy badania wskazali, że TAF PF poprawia subiektywną satysfakcję chorego z leczenia oraz wpływa na skrócenie czasu przerwania filmu łzowego.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Taflotan do działań niepożądanych obserwowanych:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: ból głowy, 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, powierzchniowe punktikowe zapalenie rogówki, światłowstręt, nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku oraz nasilone zabarwienie tęczęwki.
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) należą: 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.

Ponadto zgodnie z ChPL:

- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zapalenie tęczęwki/błony naczyniowej oka, pogłębienie bruzdy powiekowej, obrzęk plamki żółtej/torbielowaty obrzęk plamki żółtej.
- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zwapnienia rogówki w związku ze stosowaniem fosforanu zawartego w kroplach do oczu u niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki.
- Nieznana jest również częstość występowania zaburzeń układu oddechowego: zaostrzenia astmy, duszności
- W odniesieniu do zaburzeń skóry i tkanki podskórnej niezbyt często występuje nadmierne owłosienie powiek.

Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tafluprostu w analizowanej populacji chorych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń w obrębie oka, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO UMC), zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania TAF. 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.

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ocenianego leku.

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy mają wpływ następujące ograniczenia:

- W przytoczonych badaniach, porównywano jedynie taflotan w produkcie leczniczym bez konserwantów z komparatorami w produktach zawierających konserwanty. Brak jest natomiast przytoczonych badań porównujących preparat taflotan bez środka konserwującego z komparatorami w produktach leczniczych również 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 ma szkodliwy wpływ na powierzchnię oka. W związku z powyższym Agencja stoi na stanowisku, iż najbardziej odpowiednim porównaniem byłoby porównanie preparatu TAF bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących;
- 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;
- Brak jest badań wykazujących przewagę taflotanu bez konserwantów nad komparatorami zawierającymi konserwanty przeprowadzonych na populacji pacjentów nietolerujących konserwantów.

Na niepewność analizy mają wpływ następujące ograniczenia:

- 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, co ogranicza wnioskowanie o skuteczności oraz bezpieczeństwie w dłuższym okresie stosowania wnioskowanej technologii;
- Należy wskazać, że w wyniku oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego badań randomizowanych wg narzędzia Cochrane Collaboration, w ramach wielu ocenionych domen randomizowanych zostało ocenionych jako wysokiego ryzyka lub nieznanego, co wskazuje na ograniczoną jakość badań.
- Badania randomizowane dotyczące oceny tafluprostu bez konserwantów są badaniami niskiej jakości.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

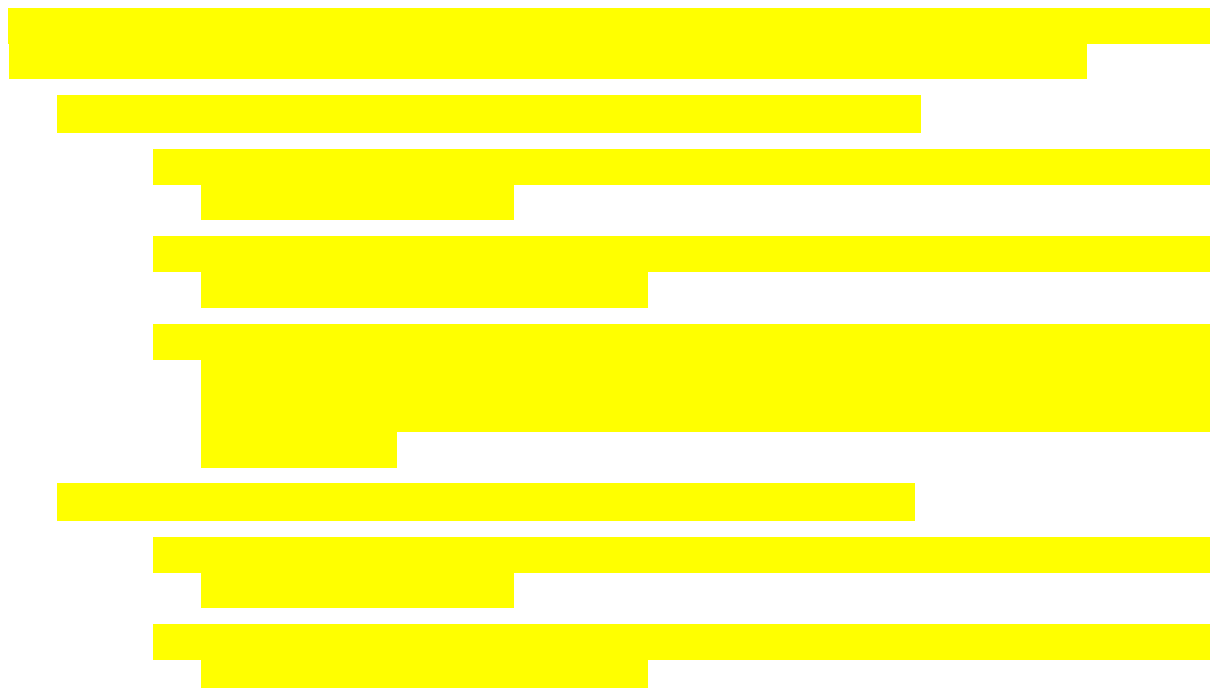
Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA). Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), pacjenta oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w 30 dniowym horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne tj. koszty porównywanych leków.

Wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Taflostan i wydawanie go pacjentowi z poziomem płatności ryczałt.



Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez wnioskodawcę parametrów wpływa na zmianę wniosku dotyczącego porównania taflostanu 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 taflostanu z trawoprostem dla perspektywy płatnika publicznego. Przyjęte scenariusze analizy wrażliwości nie wpływają na zmianę wnioskowania dla perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Ograniczenia

Na wiarygodność przeprowadzonej analizy wpływają następujące ograniczenia:

- Należy wskazać, że w analizie klinicznej Wnioskodawcy dla porównania taflostanu z bimatoprostem w badaniu El Hajj Moussa 2018 wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego. Dodatkowo badania randomizowane dotyczące oceny taflostanu 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 Taflostan

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

- Jako technologie alternatywne w analizie zostały uwzględnione produkty lecznicze zawierające substancje czynne stanowiące komparatory ze środkami konserwującymi, natomiast wnioskowany produkt leczniczy jest preparatem nie zawierającym środków konserwujących.
- Wnioskodawca w analizach przyjął, iż w ciągu 30 dni terapii pacjent zużywa 45,61 DDD. Założenie to jest nieprawidłowe. 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. 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.

Obliczenia własne Agencji

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 w horyzoncie 30-dniowej terapii, 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. 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%.



Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad latanoprestem, bimatoprestem oraz trawoprestem zachodzą okoliczności 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

Oszacowane ceny wynikające z art. 13 są niższe niż proponowana cena zbytu netto.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w 3 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi:

- W 1 roku – [] (wariant minimalny: [], wariant maksymalna: []);
- W 2 roku – [] (wariant minimalny: [], wariant maksymalna: []);
- W 3 roku – [] (wariant minimalny: [], wariant maksymalna: []).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie inkrementalny wzrost wydatków o:

- z perspektywy NFZ:
 - W 1 roku funkcjonowania:
 - bez RSS: [] (min: [] max: []) PLN;
 - z RSS: [] (min: [] max: []) PLN.
 - W 2 roku funkcjonowania:
 - bez RSS: [] (min: []; max: []) PLN;
 - z RSS: [] (min: []; max: []) PLN.
 - W 3 roku funkcjonowania:
 - bez RSS: [] (min: []; max: []) PLN;
 - z RSS: [] (min: []; max: []) PLN.
- z perspektywy wspólnej:
 - W 1 roku funkcjonowania:
 - bez RSS: [] (min: []; max: []) PLN;
 - z RSS: [] (min: []; max: []) PLN.
 - W 2 roku funkcjonowania:
 - bez RSS: [] (min: []; max: []) PLN;
 - z RSS: [] (min: []; max: []) PLN.
 - W 3 roku funkcjonowania:
 - bez RSS: [] (min: []; max: []) PLN;
 - z RSS: [] (min: []; max: []) PLN.

Ograniczenia

Na wiarygodność przeprowadzonej analizy wpływają następujące ograniczenia:

- Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględniają wszystkich możliwych scenariuszy. Uwzględniając uwagi Agencji dotyczące analizy klinicznej i ekonomicznej, odnoszące 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 przyjęto, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę / wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Jest to najprawdopodobniej związane z faktem, że obecnie refundowane technologie alternatywne są dostępne z odpłatnością ryczałtową, ze względu na fakt, że zostały objęte finansowaniem z taką kategorią odpłatności przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej. 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. Jednocześnie należy wskazać, że włączenie do istniejącej grupy limitowej wpłynie negatywnie na koszty pacjenta, które z tej perspektywy znacząco wzrosną (w większym stopniu niż wykazano to w oszacowaniach wnioskodawcy).
- Wyniki analizy wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej, przedstawiono wyłącznie w wariantcie uwzględniającym propozycję RSS. Z tego względu w ramach obliczeń własnych Agencja uzupełniła obliczenia w wariantcie bez uwzględnienia propozycji RSS. Pozostałe założenia analizy Wnioskodawcy pozostały bez zmian.
- Wnioskodawca błędnie założył liczbę zużywanych jednostek w ramach dawkowania leków.

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na przedstawienie przez Wnioskodawcę wyników analiz wrażliwości wyłącznie w wariantcie uwzględniającym propozycję RSS, w ramach obliczeń własnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia propozycji RSS.

Wyniki analizy wskazały, że najkorzystniejszym rozwiązaniem dla płatnika publicznego jest refundacja leku Taflostan we wspólnej grupie limitowej z 30% poziomem odpłatności.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do propozycji wnioskodawcy.

Należy jednak wskazać, że zgodnie z warunkami refundacji rekomendowanymi przez Agencję (włączenie do istniejącej grupy limitowej zgodnie z kryteriami ustawowymi) nastąpi wzrost kosztów po stronie pacjenta. Tym samym zasadne jest, biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych analiz, rozważenie obniżenia ceny zbytu netto produktu leczniczego Taflostan do takiego poziomu, aby koszty terapii ocenianym lekiem nie przewyższały kosztów terapii z zastosowaniem produktów alternatywnych.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia depresji:

- PTO 2017 (Polskie Towarzystwo Okulistyczne) – Polska;
- ICO 2016 (International Council of Ophthalmology) – międzynarodowe;
- AAO 2016 (American Academy of Ophthalmology) – Stany Zjednoczone;
- EGS 2016 (European Glaucoma Society) – europejskie.

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 anhidrazy 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.

Odnaleziono 4 rekomendacji refundacyjnych:

- PBAC 2012 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – Australia;
- HAS 2011 (Haute Autorité de santé) – Francja;
- ZiN 2010 (Zorginstituut Nederland) – Holandia;
- SMC 2009 (Scottish Medicines Consortium) – Szkocja.

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 rzeczywistość korzyść ze stosowania kropli do oczu bez konserwantów zawierających tafluprost.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Taflotan jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w tym w 9 krajach o zbliżonym PKB do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.02.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.4253.2018.8.NB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Taflotan (tafluprost), krople do oczu, 15mcg/ml, 30, sasz., kod EAN: 5909990675944 we wskazaniu: Obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 32/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Taflotan (tafluprost) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Taflotan (tafluprost) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.
2. Raport nr nr OT.4330.7.2019. 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.