

Rekomendacja nr 51/2020

z dnia 13 sierpnia 2020

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

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.

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.

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. Mając na uwadze powyższe wyniki, które w odróżnieniu od pozostałych wyników przedstawionych w analizie klinicznej wskazują na różnice istotne statystycznie między porównywanymi technologiami, wnioskowanie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie należy traktować z ostrożnością.

Dodatkowo analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami związanymi m.in. z brakiem badań porównujących tafluprostem bez konserwantów z innymi środkami również niezawierających konserwantów, brakiem długookresowych danych dot. skuteczności czy też niską liczbą pacjentów biorących udział w badaniach.

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wskazują, że w porównaniu z komparatorami wnioskowana technologia jest droższa w perspektywie NFZ i wspólnej przypadku braku uwzględnienia RSS i tańsza z perspektywy NFZ w przypadku uwzględnienia RSS.

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

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz wnioski z przedstawionych analiz Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanego preparatu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Taflotan Multi (tafluprost), krople do oczu, krople do oczu, roztwór, 15 mcg/ml, 1, butelka 3 ml, kod EAN 05909991372927, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi 50,00 PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach istniejącej grupy limitowej (214.0, Leki przeciwwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone). 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 zaporę mechaniczną utrudniającą 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 Multi we wnioskowanym wskazaniu wskazał latanoprost (LAT), trawoprost (TRAW) oraz bimatoprost (BIM).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz aktualnie refundowane technologie, wybór komparatorów można uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tafluprost jest fluorowanym analogiem prostaglandyny F2 α . Wolny kwas, będący czynnym biologicznie metabolitem tafluprostu, jest bardzo silnym wybiórczym agonistą ludzkiego receptora prostaglandynowego FP.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Taflotan Multi zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów ≥ 18 r.ż. 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.

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.

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączyło:

- 5 badań randomizowanych dotyczących porównania tafluprostu (TAF) względem latanoprostu (LAT), trawoprostu (TRAW), bimatoprostu (BIM)
 - El Hajj Moussa 2018: badanie porównujące TAF z LAT/TRAW/BIM. Liczba pacjentów w badaniu 40, okres obserwacji 6 miesięcy.
 - Mastropasqua 2013: badanie porównujące TAF z LAT. Liczba pacjentów w badaniu 60, okres obserwacji 6 miesięcy.
 - Fogagnolo 2015: badanie porównujące TAF z LAT. Liczba pacjentów w badaniu 40, okres obserwacji 12 miesięcy.
 - Traverso 2010 badanie porównujące TAF z LAT. Liczba pacjentów w badaniu 38, okres obserwacji 6 tygodni.
 - Uusitalo 2010; badanie porównujące TAF z LAT. Liczba pacjentów w badaniu 533, okres obserwacji 24 miesiące.
- 2 randomizowane badania przeprowadzone w populacji pacjentów chorych na jaskrę otwartego kąta przesączania z normalnym ciśnieniem śródgałkowym (NTG), dotyczące porównania:
 - tafluprostu ze środkiem konserwującym (TAF) względem latanoprostu ze środkiem konserwującym (LAT+BAK): badanie Ikeda 2016. . Liczba pacjentów w badaniu 60, okres obserwacji 24 tygodnie.
 - tafluprostu ze środkiem konserwującym (TAF) względem trawoprostu zawierającego konserwant SofZia®: badanie Mizoguchi 2012. . Liczba pacjentów w badaniu 90, okres obserwacji 15 miesięcy.

W celu oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa w ramach przeglądu systematycznego włączyło także 8 dużych badań obserwacyjnych (10 publikacji): badanie Erb 2011, badanie Hommer 2010, badanie Kuwayama 2014 wraz z publikacją Kuwayama 2017, badanie Lanzl 2013, badanie Nomura 2018, badanie Ohyaama 2017 oraz badanie Inoue 2012 wraz z publikacją Inoue 2013 oraz badanie Inoue 2016. Spośród nich badania Kuwayama 2014 wraz z publikacją Kuwayama 2017, badanie Nomura 2018 oraz Inoue 2016 dotyczą populacji chorych na NTG.

W niniejszej rekomendacji przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań.

Badania randomizowane zostały ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration.. W większości domen ryzyko w badaniach zostało ocenione na niskie lub nieznanne. Wysokie ryzyko wskazano w domenach:

- Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias): badania El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015, Mastropasqua 2013 Mizoguchi 2012, Ikeda 2016
- Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias): badanie Mastropasqua 2013,
- Inne rodzaje błędów (ang. other bias): badania Mastropasqua 2013, Ikeda 2016, Mizoguchi 2012

Skuteczność

TAF vs LAT

Metaanaliza badań El Hajj Moussa 2018, Fogagnolo 2015 i Mastropasqua 2013 wskazuje na brak 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.

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.

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

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

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 w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego: MD (ang. mean difference, różnica średnich) = 2,61 (95% CI: 0,79; 4,43).

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 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.

Wyniki pozostałych włączonych do przeglądu badań jednoramiennych również wskazują na skuteczność TAF w redukcji ciśnienia śródgałkowego.

Bezpieczeństwo

TAF vs LAT

We włączonych do analizy badaniach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy TAF vs. LAT dla analizowanych punktów końcowych:

- Zgony w badaniach Traverso 2010 oraz Uusitalo 2010
- Działania niepożądane w badaniach El Hajj Moussa 2010 oraz Uusitalo 2010
- Ciężkie zdarzenia niepożądane w Traverso 2010 oraz Uusitalo 2010
 - 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 plamce 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 (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) w badaniach Traverso 2010 Uusitalo 2010 Fogagnolo 2015
- Ocena zaburzeń powierzchni oka w badaniach Traverso 2010, Uusitalo 2010

TAF vs TRAW

Wyniki badania El Hajj Moussa 2018 wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń oczu w postaci orbitopatii związanej ze stosowaniem leków z grupy prostaglandyn oraz zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniu.

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

W badaniu El Hajj Moussa 2018 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 informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Taflotan Multi 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.

Odnaleziono także komunikaty dot. bezpieczeństwa:

- 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.
- 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 dokumencie FDA wydanym w 2018 roku wskazano na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Zioptan®. W sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka pigmentacji, zmian w obrębie rzęs, zapalenia śródgałkowego oraz obrzęku płamki żółtej.

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy mają wpływ następujące ograniczenia:

- Nie odnaleziono badań porównujących preparat Taflotan bez środka konserwującego z preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących. W wytycznych praktyki klinicznej leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta (PTO 2017 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. 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
- Badania włączone do przeglądu charakteryzują się stosunkowo niską jakością m.in. ze względu na niewielką liczbę pacjentów oraz brak danych długookresowych. 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;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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 147 024 zł (3 x 49 008 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 rocznym horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne tj. koszty porównywanych leków.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono

Wyniki analizy wskazują na stabilność oszacowań

analizy podstawowej.

Ograniczenia

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej dla porównania tafluprostu z bimatoprestem w badaniu El Hajj Moussa 2018 wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego. Dodatkowo brak jest badań wysokiej jakości dot. oceny tafluprostu bez konserwantów oraz brak jest dowodów naukowych, które potwierdzałyby równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Taflotan (tafluprost). Biorąc pod uwagę powyższy wybór analizy minimalizacji kosztów, można uznać za uzasadniony.

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 2019 r., poz. 784 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 refundowanymi komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi [redacted] w każdym roku refundacji.

Łączne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leku Taflostan Multi wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o:

[redacted]

Łączne wydatki z perspektywy wspólnej związane z finansowaniem leku Taflostan Multi wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o:

[redacted]

Ograniczenia

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 tafloprost chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem ocznym leczonych preparatami alternatywnymi bez środków konserwujących.

W analizie przyjęto, że lek Taflostan Multi będzie refundowany w ramach wspólnej grupy limitowej, w której podstawę limitu będzie stanowić lek Monoprost i wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do propozycji wnioskodawcy.

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 w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianej technologii następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO) 2017
- International Council of Ophthalmology (ICO) 2016
- American Academy of Ophthalmology (AAO) 2016
- European Glaucoma Society (EGS) 2016
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2017

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 lub alergii na konserwanty.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2012, Zorginstituut Nederland 2010, Scottish Medicines Consortium 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 (Haute Autorité de Santé 2011) zwraca się głównie uwagę na niewystarczającą rzeczywistą korzyść ze stosowania kropli do oczu bez konserwantów zawierających tafluprost.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Taflotan Multi (tafluprost) jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). w tym w 2 krajach o zbliżonym PKB do Polski (Łotwa, Litwa)

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.05.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.415.2020.3.KK;), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Taflotan Multi (tafluprost), krople do oczu, krople do oczu, roztwór, 15 mcg/ml, 1, butelka 3 ml, kod EAN 05909991372927 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 52/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Taflotan Multi (tafluprostum) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Taflotan Multi (tafluprostum) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego
2. Raport nr OT.4330.11.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Taflotan Multi (tafluprost) we wskazaniu Obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. Analiza weryfikacyjna, data ukończenia 29.07.2020 r.