



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Santen Pharmaceutical OY

Warszawa, 11.03.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenezę	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	20
3.5.2. Rokowanie i powikłania	20
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	21
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	22
3.6.1. Obciążenie chorobą	23
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	24
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.7.2. Niezaspokojone potrzeby lecznicze.....	48
3.7.3. Toksyczność poszczególnych prostaglandyn w zależności od stężenia substancji czynnej i czasu trwania terapii.....	49

4. Interwencja – tafluprost+tymolol.....	52
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tafluprost+tymolol.....	56
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	56
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	57
4.1.3. Produkty złożone w leczeniu jaskry	67
5. Komparatory	72
5.1. Opis komparatorów	73
5.2. Środki konserwujące zawarte w produktach stosowanych w leczeniu jaskry	78
6. Efekty zdrowotne.....	80
7. Rodzaj i jakość dowodów	84
8. Kierunki analiz	85
8.1. Analiza kliniczna.....	85
8.2. Analiza ekonomiczna	89
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	89
9. Załączniki	91
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	91
10. Spis tabel	92
11. Spis rysunków	92
12. Bibliografia.....	93

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAO	ang. <i>American Academy of Ophthalmology</i> – Amerykańska Akademia Oftalmologii
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMP	adenozyno-3',5'-monofosforan
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BAK	ang. <i>benzalkonium chloride</i> – chlorek benzalkoniowy
BIM	Bimatoprost
BIM+TYM	produkt złożony: bimatoprost+tymolol
BRYM+TYM	produkt złożony: brymonidyna+tymolol
CCT	ang. <i>central corneal thickness</i> – centralna grubość rogówki
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COAG	ang. <i>chronic open angle glaucoma</i> – przewlekła jaskra z otwartym kątem przesączania
DOR+TYM	produkt złożony: dorzolamid+tymolol
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EGS	ang. <i>European Glaucoma Society</i> – Europejskie Towarzystwo Jaskrowe
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FP	receptor prostaglandynowy F
GCC	ang. <i>ganglion cell complex</i> – kompleks komórek zwojowych siatkówki
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICO	ang. <i>International Council of Ophthalmology</i> – Międzynarodowa Rada Okulistyki
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IOP	ang. <i>intraocular pressure</i> – ciśnienie śródgałkowe
JGP	jednorodne grupy pacjentów
LAT	Latanoprost
LAT+TYM	produkt złożony: latanoprost+tymolol
LPI	ang. <i>Laser Peripheral Iridotomy</i> – obwodowa irydotomia laserowa
MPZ	Mapa potrzeb zdrowotnych
MYOC	gen kodujący miocylinę, zmutowane białko warunkujące występowanie jaskry
MZ	Minister Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n. II	nerw wzrokowy, będący wypustką mózgowia i drugim nerwem czaszkowym
n/d	nie dotyczy
Nd:YAG	ang. <i>neodymium: yttrium aluminum garnet</i> – laser neodymowo-yagowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NTG	ang. <i>normal tension glaucoma</i> – jaskra normalnego ciśnienia
OAG	ang. <i>open angle glaucoma</i> – jaskra z otwartym kątem przesączania
OH	ang. <i>ocular hypertension</i> – nadciśnienie oczne
ONH	ang. <i>optic nerve head</i> – tarcza nerwu wzrokowego (II)
OPTN	gen kodujący optyneurynę, zmutowane białko warunkujące występowanie jaskry
PGA	ang. <i>generic prostaglandin analogue</i> – generyczny analog prostaglandyn
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RNFL	ang. <i>retinal nerve fiber layer</i> – warstwa włókien nerwowych siatkówki
SAP	Standardowa Perymetria Automatyczna
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guideline Network</i> – Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TAF+TYM	produkt złożony: tafluprost+tymolol
TAF PF	ang. <i>tafluprost-preservative free</i> – tafluprost bez konserwantów
TRAW	Trawoprost
TRAW+TYM	produkt złożony: trawoprost+tymolol
TYM	Tymolol
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VF	ang. <i>visual field</i> – pole widzenia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WHO-BREF	Skrócona wersja skali oceny jakości życia opracowana przez WHO
WHOQOL-100	Skala oceny jakości życia opracowana przez WHO
YAG	ang. <i>Yttrium Aluminum Garnet</i> – granat itrowo-aluminiowy

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (nazywanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Taptiqom® (tafluprost+tymolol) stosowanego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

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

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

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

POPULACJA

Zgodnie z *ChPL Taptiqom®* lek ten jest wskazany do stosowania w celu obniżania ciśnienia śródgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają

leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego.

Oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

Aktualne postępowanie medyczne

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

W ramach farmakoterapii pierwszego rzutu stosuje się prostaglandyny/prostamidy, beta-blokery oraz leki z grupy alfa2-agonistów czy inhibitory anhidrazy węglanowej. Spośród nich, ze względu na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa, najczęściej stosowaną grupą leków są prostaglandyny/prostamidy. Wytyczne wskazują, że długotrwałe stosowanie leków zawierających konserwanty powoduje szkodliwy wpływ na powierzchnię oka, dlatego w przypadku choroby powierzchni oka i/lub alergii na konserwanty należy rozważyć wybór leku bez środków konserwujących. Zwraca się również uwagę na konieczność przestrzegania zaleceń terapeutycznych, co często nie jest osiąganym. Terapię zaczyna się od stosowania jednego leku. W przypadku braku skuteczności, braku tolerancji lub niemożności uzyskania docelowego ciśnienia śródgałkowego lek należy zmienić na inny (a nie dodawać kolejny preparat). Drugi produkt należy dodać w przypadku, gdy lek jest dobrze tolerowany i obniża IOP, ale nie pozwala na osiągnięcie jego docelowej wartości. Terapia skojarzona lekami z różnych grup ma lepsze działanie obniżające IOP niż każdy z czynników stosowany osobno, jednakże zwiększa ekspozycję na konserwanty (nie dotyczy produktu Taptiqom®) oraz może zmniejszać skuteczność z powodu wypłukiwania pierwszego leku przez drugi. W związku z tym, preferowane jest stosowanie preparatu złożonego zamiast dwóch oddzielnych leków. Terapia skojarzona nie jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu.

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

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

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt złożony tafluprost+tymolol w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, dawkowany zgodnie z *ChPL Taptiqom®* (jedna kropla do worka spojówkowego oka (oczu) objętych procesem chorobowym raz na dobę) w postaci jałowego roztworu bez środka konserwującego zapakowany w pojemnik jednodawkowy.

Produkt leczniczy Taptiqom® jest stałym połączeniem dwóch substancji czynnych, tafluprostu i tymololu, które obniżają ciśnienie śródgałkowe dzięki synergistycznemu mechanizmowi działania. Ich łączne działanie zapewnia dodatkowe obniżenie ciśnienia śródgałkowego w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno.

KOMPARATORY

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

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

Efekty zdrowotne

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

Rodzaj i jakość dowodów

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

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

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

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

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że możliwe jest przeprowadzenie analizy porównawczej TAF+TYM względem LAT+TYM na podstawie badania randomizowanego.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Taptiqom® (tafluprost+tymolol) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

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

1. Cel analizy

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

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

Zgodnie z *ChPL Taptiqom®* lek ten jest wskazany do stosowania w celu obniżania ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego.

2. Metodyka

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Taptiqom® [*ChPL Taptiqom®*], lek ten wskazany jest w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego w terapii dorosłych chorych jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego.

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

Oszacowanie wielkości populacji zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

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

3.2. Definicja i klasyfikacja

Jaskra (ang. *glaucoma*) jest określeniem dla szeregu jednostek chorobowych, charakteryzujących się postępującym uszkodzeniem nerwu wzrokowego (n. II), z typowymi zmianami w obrębie jego tarczy (ONH, ang. *optic nerve head*) i odpowiadającymi im ubytkami w polu widzenia. Do neuropatii dochodzi na skutek zbyt wysokiego ciśnienia śródgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) w stosunku do możliwości adaptacyjnych nerwu wzrokowego. Prawidłowe ciśnienie śródgałkowe w populacji ludzkiej wynosi od 11 do 21 mmHg. Zmiany jaskrowe mogą również rozwinąć się u osób z ciśnieniem śródgałkowym mieszczącym się w granicach normy [Olszewska 2009].

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

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

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

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

- jaskra pierwotna otwartego kąta:
 - jaskra młodzieńcza otwartego kąta;
 - jaskra pierwotna otwartego kąta: jaskra pierwotna otwartego kąta z wysokim ciśnieniem śródgałkowym lub jaskra normalnego ciśnienia (NTG, ang. *normal tension glaucoma*);
 - podejrzenie jaskry pierwotnej otwartego kąta;
 - nadciśnienie oczne;

- jaskra wtórna otwartego kąta:
 - jaskra wtórna otwartego kąta spowodowana przez choroby oczu: jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji, jaskra barwnikowa, jaskra wtórna otwartego kąta wywołana soczewką, jaskra związana z krwotokiem śródgałkowym, jaskra zapalna, jaskra spowodowana guzami śródgałkowymi, jaskra wtórna do odwarstwienia siatkówki, jaskra pourazowa;
 - jaskra wtórna otwartego kąta pochodzenia jatrogennego: jaskra wtórna do leczenia kortykosteroidami, jaskra wtórna otwartego kąta wtórna do operacji śródgałkowej lub leczenia laserowego, jaskra wtórna otwartego kąta spowodowana przyczynami pozagałkowymi (jaskra spowodowana zwiększonym ciśnieniem żył nadtwardówkowych);
- jaskra pierwotna zamkniętego kąta:
 - ostre zamknięcie kąta przesączania;
 - podostre lub okresowe zamknięcie kąta;
 - przewlekłe zamknięcie kąta;
 - stan po ostrym zamknięciu kąta przesączania;
- jaskra wtórnego zamknięcia kąta:
 - wtórne zamknięcie kąta z blokiem źrenicznym;
 - jaskra wtórna zamykającego się kąta z mechanizmem pociągania ku przodowi bez bloku źrenicznego;
 - jaskra wtórna zamykającego się kąta z mechanizmem popychania od tyłu bez bloku źrenicznego [PTO 2017].

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

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

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

3.3. Etiologia i patogeneza

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

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

Rysunek 1.
Jaskra z otwartym kątem przesączania



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Czynniki ryzyka	
Modyfikowalne	Niemodyfikowalne
1. Czynniki ogólne <ul style="list-style-type: none"> • czynniki naczyniowe: hipotonia nocna, zbyt wysokie ciśnienie tętnicze krwi, zbyt niskie ciśnienie tętnicze krwi, zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach; • nieprawidłowe zachowania zdrowotne: nieprawidłowe odżywianie, nadwaga i otyłość, palenie tytoniu, niska aktywność fizyczna. 	1. Czynniki demograficzne: <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 40. r.ż.; • płeć żeńska; • rasa czarna. 2. Dodatni wywiad chorobowy: <ul style="list-style-type: none"> • przebyty zawał mięśnia sercowego; • przebyty udar mózgu; • współwystępowanie choroby Raynauda;

Czynniki ryzyka	
Modyfikowalne	Niemodyfikowalne
2. Czynniki oczne (miejscowe): <ul style="list-style-type: none"> wysokie ciśnienie śródgałkowe; zmniejszenie przepływu krwi w tętnicy ocznej. 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca. 3. Uwarunkowania genetyczne. 4. Czynniki oczne (miejscowe): <ul style="list-style-type: none"> wysoka krótkowzroczność; nadwzroczność.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Olszewska 2009]

3.4. Rozpoznawanie

Diagnostyka jaskry powinna opierać się na wywiadzie zebrany podczas wizyty oraz na wynikach badania okulistycznego. W trakcie wywiadu istotne jest zebranie informacji na temat występowania objawów, takich jak ból, zaczerwienienie oka, wrażenie kół 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 wiąże się ona także z występowaniem zmian w morfologii tarczy nerwu II oraz z zespołem rozproszonego barwnika. W oczach nadwzrocznych częściej spotyka się małe tarcze nerwu II oraz konfigurację zamkniętego lub zamykającego się kąta przesączania. Badanie widzenia barwnego jest pomocne w różnicowaniu jaskry normalnego ciśnienia z uszkodzeniami neurologicznymi;
- badanie przedniego odcinka gałki ocznej w biomikroskopie – ocenia się m.in. śródbłonek rogówki, głębokość komory przedniej i jej regularność, tęczówkę, soczewkę, należy także zwrócić uwagę na obecność nieprawidłowego materiału w płynie komory przedniej;
- ocena kąta przesączania i struktur przedniego odcinka gałki ocznej – gonioskopia jest niezbędnym badaniem okulistycznym u wszystkich chorych z rozpozną jaskrą lub jej podejrzeniem. Badanie to powinno być przeprowadzane w ciemnym pomieszczeniu z użyciem najmniejszej 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;

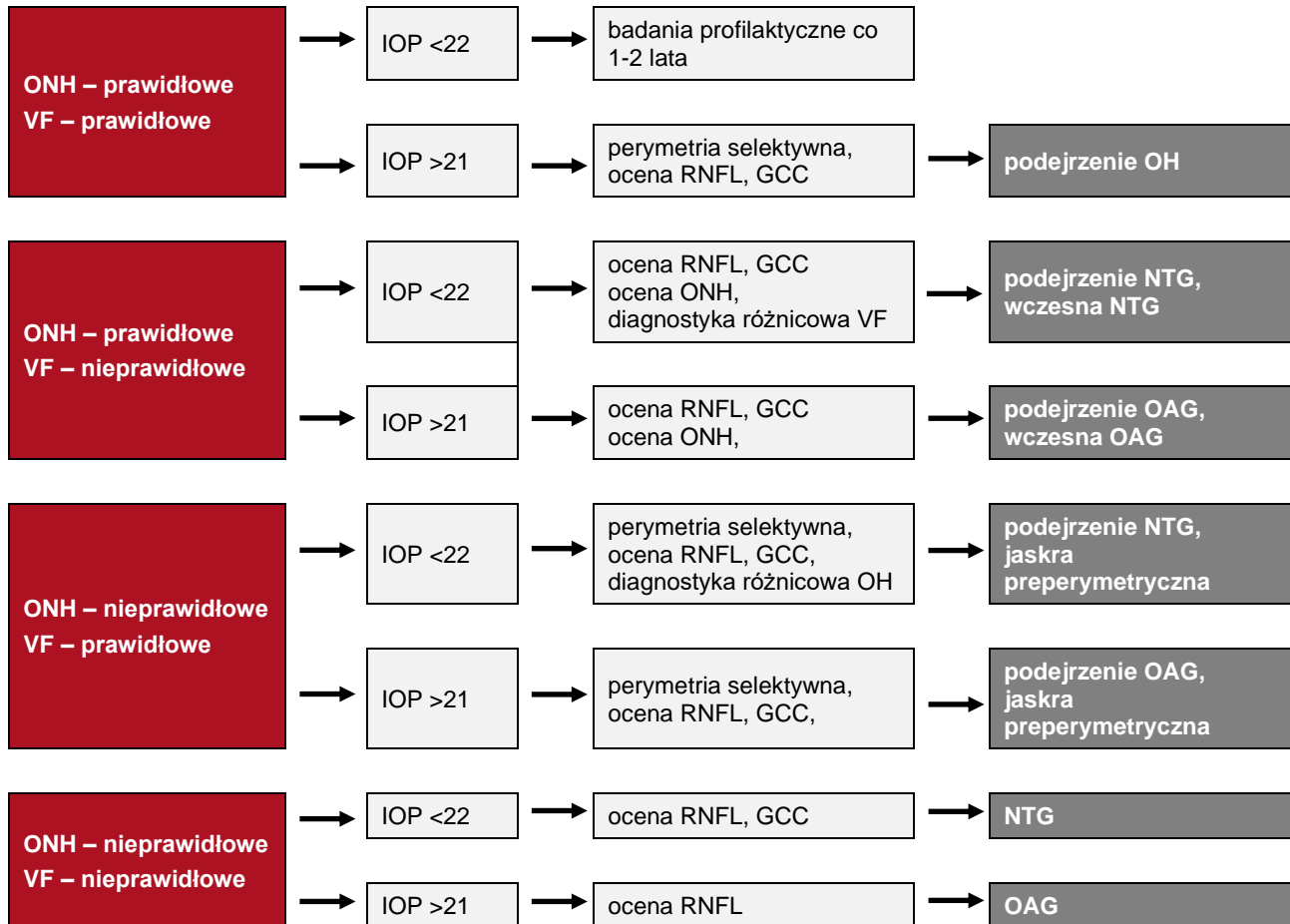
- ocena tarczy nerwu II – podstawową techniką badania tarczy n. II jest oftalmoskopia pośrednia lub bezpośrednia za pomocą biomikroskopu z soczewkami skupiającymi o dużej mocy – pozwala ona zyskać powiększony, stereoskopowy i odwrócony w osi pionowej i poziomej obraz tarczy n. II;
- ocena warstwy włókien nerwowych siatkówki – zanik włókien nerwowych siatkówki jest pierwszym objawem uszkodzenia anatomicznego tkanki nerwowej w przebiegu jaskry;
- pachymetria;
- perymetria [PTO 2017].

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

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

Postępowanie diagnostyczne w jaskrze otwartego kąta przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2.
Postępowanie diagnostyczne w jaskrze otwartego kąta



VF, ang. *visual field* – pole widzenia; RNFL, ang. *retinal nerve fiber layer* – warstwa włókien nerwowych siatkówki; GCC, ang. *ganglion cell complex* – kompleks komórek zwojowych siatkówki

Źródło: opracowanie własne na podstawie [PTO 2017]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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

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

Wysokie ciśnienie śródgałkowe jest zasadniczym czynnikiem ryzyka utraty wzroku, jednak istnieje możliwość oddziaływania na niego, 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, umożliwiające dobranie odpowiedniej techniki terapeutycznej i pozwalające zapobiec upośledzeniu bądź utracie wzroku przez chorego [ICO 2016].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

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

Rokowanie w przypadku jaskry zależy od tego, na jakim etapie rozwoju zostanie wykryta choroba. Jeśli zdiagnozowanie odbędzie się przed znaczącym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, rokowanie jest ogólnie dobre, jeśli chory przestrzega zaleceń terapeutycznych. Ponieważ powstały uraz nerwu wzrokowego jest trwały, a także ze względu na fakt, iż jego wcześniejsze uszkodzenia powodują, że staje się on bardziej podatny na dodatkowe defekty, opóźniona diagnoza (postawiona po znacznym uszkodzeniu nerwu wzrokowego i utracie pola widzenia) wymaga bardziej agresywnej terapii i może prowadzić do utraty wzroku w przyszłości [Dahl 2018].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

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

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

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

wystarczający do zahamowania postępu jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego [MP 2012].

W monitorowaniu progresji zmian jaskrowych PTO zaleca następujące postępowanie:

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

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

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

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

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Liczba zdiagnozowanych przypadków jaskry wzrasta z wiekiem. Po 40. r.ż. dotkniętych tą chorobą jest ok. 2-3% populacji. Odsetek ten zależy od wieku i mieści się w przedziale od 0,5% przed 50. r.ż. do 10% po 80. r.ż. Szacuje się, że w 2010 roku na jaskrę chorowało około

61 mln osób, z czego dotkniętych jaskrą otwartego kąta przesączania było około 45 mln. Najwięcej, bo aż 24% z nich (10,5 mln), stanowili chorzy z Europy [MP 2015].

Ryzyko zachorowania na jaskrę zwiększa się z każdym rokiem życia oraz z obecnością naczyniowych czynników ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego. W przypadku ich współwystępowania wraz z towarzyszącą 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 grupę ryzyka stanowią osoby rasy czarnej – po 80. r.ż. jaskrę wykrywano u 11,3-23,2% z nich [Mulak 2013, Program 2006].

Według najnowszego raportu na temat chorób wzroku przeprowadzonego przez WHO w 2019 roku około 64 miliony ludzi na całym świecie cierpiało na jaskrę [WHO 2019]. Szacuje się, że w 2020 roku liczba chorych 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 [MP 2015]. Dalsze szacunki pozwalają przewidywać, iż liczba osób z jaskrą związaną z wiekiem wzrośnie 1,3 razy między 2020 a 2030 rokiem z odpowiednio około 76 do 95,4 mln chorych [WHO 2019].

Ze względu na częstość występowania oraz niepomyślne rokowania przy braku leczenia jaskra jest uznawana za chorobę cywilizacyjną [MP 2015].

Według Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) dla Polski, w 2016 r. współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności dla jaskry wynosił 309,8, natomiast współczynnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności na dzień 31.12.2016 r. wynosił 3,6 tys. [MPZ 2018].

Szacuje się, że w Polsce może być od około 400 do 800 tysięcy chorych na jaskrę, z czego tylko połowa z nich została zdiagnozowana. U około 20% chorujących na jaskrę mogło dojść do nieodwracalnego uszkodzenia wzroku [Partyka 2015, PTO 2018]. Zgodnie z danymi pochodzącymi z MPZ 2018 liczbę osób chorych na jaskrę w Polsce na dzień 31.12.2016 r. oszacowano na 1 383,2 tys.

3.6.1. Obciążenie chorobą

Jaskra, szczególnie w zaawansowanej postaci, jest chorobą wpływającą w znacznym stopniu na jakość życia chorego. Ze względu na nieuleczalny charakter choroby, wywołuje u chorych

strach przed utratą wzroku, a także przed jej wystąpieniem u pozostałych członków rodziny. Wykazano, że osoby chorujące na jaskrę częściej niż osoby zdrowe doświadczają stanów lękowych (13% vs 7%) oraz chorują na depresję (11% vs 5%) [Fryczkowski 2016, Mabuchi 2008].

Postępujące zawężanie pola widzenia oraz pogarszająca się ostrość wzroku skutkują ograniczeniem w samodzielności chorych i ich codziennym funkcjonowaniu. Oprócz ograniczeń społecznych, choroba powoduje także obciążenie ekonomiczne związane z ograniczeniem życia zawodowego chorych oraz koniecznością zapewnienia opieki chorym. Pogarszająca się jakość widzenia skutkuje częstszymi upadkami i urazami, a co za tym idzie, zwiększoną częstotliwością hospitalizacji. Ponadto, jaskra podnosi ryzyko złamania kości biodrowej w wyniku upadku wywołanego pogarszającą się jakością widzenia. Pojawiają się również problemy z czytaniem, utrudniające np. dostęp do informacji dotyczących przyjmowanych leków. Strach przed upadkiem zniechęca chorych do wyjścia z domu, co z kolei prowadzi do izolacji i poczucia wykluczenia ze środowiska [Fryczkowski 2016, White 2006].

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

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1 i 4.1), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również praktykę kliniczną w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać wszystkie niezbędne badania diagnostyczne. Farmakoterapię rozpoczyna się od jednego leku, a dobór terapii miejscowej powinien być dokonany indywidualnie do każdego oka. W ramach farmakoterapii pierwszego rzutu rozpatruje się takie grupy leków jak:

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

Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę stopień obniżenia ciśnienia śródgałkowego, profil zdrowotny chorego, charakterystykę leków, tolerancję leku, jakość życia oraz koszty terapii. Zgodnie z wytycznymi AAO (ang. *American Academy of Ophthalmology* – amerykańska akademia oftalmologii) z 2016 r., o ile nie jest to uniemożliwione przez przeciwwskazania, koszt leczenia, działania niepożądane, nietolerancję lub odmowę chorego, najczęściej wybieranymi kroplami doocznymi są analogi prostaglandyn.

Do wyboru prostaglandyn skłaniają: wysoka skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa i wygoda stosowania. Analogi prostaglandyn/prostamidy są dawkowane raz dziennie, przy czym nie powodują istotnych ogólnych działań niepożądanych. Są najsilniejszymi lekami miejscowymi stosowanymi w leczeniu jaskry – obniżają IOP o 25-35% poprzez powodowanie zwiększonego odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową.

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

Agoniści receptora alfa2 hamują produkcję cieczy wodnistej i zwiększają jej odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową, obniżając IOP o 20-25%¹. Mogą wykazywać działanie neuroprotektoryjne, jednakże brak jest badań potwierdzających ten efekt u ludzi. Przy stosowaniu tego leku mogą wystąpić takie działania niepożądane jak: suchość w ustach, zmęczenie, senność i niedociśnienie oraz alergiczne zapalenie spojówek i brzegów powiek.

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

W wytycznych podkreśla się, iż długotrwałe stosowanie leków zawierających konserwanty powoduje szkodliwy wpływ na powierzchnię oka. Należy rozważyć wybór leku bez środków konserwujących w przypadku choroby powierzchni oka i/lub alergii na konserwanty.

Zwraca się również uwagę na konieczność przestrzegania zaleceń terapeutycznych, co często nie jest osiągnięte. Problemy z systematycznym i zgodnym z zaleceniami lekarza przyjmowaniem leku mogą być spowodowane przez wymagania dawkowania lub działania niepożądane (takie jak depresja, nietolerancja wysiłku i impotencja, które mogą wystąpić podczas przyjmowania miejscowych beta-blokerów).

Stosowanie preparatów złożonych z 2 leków, powtarzanie chorem instrukcji przyjmowania leku, konsultacja dotycząca odpowiedniego stosowania leków, czy zmiana leku na tańszy mogą poprawiać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

¹ apraklonidyna nawet do 35%

Leczenie jaskry rozpoczyna się zawsze od monoterapii. Jeżeli początkowa terapia jest nieefektywna, lek jest źle tolerowany lub nie uzyskano ciśnienia docelowego należy zmienić lek na inny, a nie dodawać drugi preparat. Przy stosowaniu analogu prostaglandyn wskazana jest zamiana na inny analog lub inną grupę leków. Drugi lek należy dodać w przypadku, gdy lek jest dobrze tolerowany i obniża IOP, ale nie pozwala osiągnąć docelowego IOP.

Terapia skojarzona lekami z różnych grup ma lepsze działanie obniżające IOP niż każdy z czynników stosowany osobno, jednakże zwiększa ekspozycję na konserwanty (nie dotyczy produktu Taptiqom®) oraz może zmniejszać skuteczność z powodu wypłukiwania pierwszego leku przez drugi. Z tego powodu preferowane jest stosowanie preparatu złożonego zamiast dwóch oddzielnych leków. Terapia skojarzona nie jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu.

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

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

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
NICE	2017	Diagnostyka i leczenie jaskry
AAO	2016	Leczenie jaskry pierwotnej z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego
EGS	2016	Diagnostyka i leczenie jaskry
ICO	2016	Leczenie jaskry z otwartym kątem przesączania

Wytyczne polskie

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
PTO	2017	Leczenie jaskry i nadciśnienia ocznego

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

² NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii; AAO, ang. *American Academy of Ophthalmology* – Amerykańska Akademia Oftalmologii; EGS, ang. *European Glaucoma Society* – Europejskie Towarzystwo Jaskrowe; ICO, ang. *International Council of Ophthalmology* – Międzynarodowa Rada Okulistyki

³ PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne

Tabela 2.
Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
Zalecenia ogólne		
<i>NICE 2017</i>	<p>Podejmując decyzje dotyczące postępowania w oraz leczenia jaskry, należy wziąć pod uwagę wszelkie upośledzenia funkcji poznawczych, a także upośledzenia fizyczne chorych.</p> <p>Przed zaoferowaniem leczenia farmakologicznego należy sprawdzić, czy nie ma istotnych chorób współistniejących lub nie pojawią się potencjalne interakcje leków.</p>	n/d
<i>PTO 2017</i>	<p>Celem leczenia jaskry jest utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia.</p> <p>Zamierzone cele leczenia jaskry obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osiągnięcie docelowego ciśnienia śródgałkowego; • brak progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego; • stabilne parametry w badaniu pola widzenia. 	
<i>AAO 2016</i>	<p>Celem leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta jest utrzymanie IOP w zakresie, w którym istnieje niskie prawdopodobieństwo utraty pola widzenia, a przez to obniżenia jakości życia chorego zależnej od zdrowia przez całe jego życie [dyskrecjonalna rekomendacja, II+, umiarkowana jakość].</p> <p>Zamierzone cele leczenia jaskry obejmują osiągnięcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontroli ciśnienia śródgałkowego w docelowym zakresie; • braku progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego/warstwy włókien nerwowych siatkówki; • stabilnych parametrów w badaniu pola widzenia. 	
<i>EGS 2016</i>	<p>Celem leczenia jaskry jest utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia zrównoważonym kosztem. Koszty leczenia w kategorii niedogodności i efektów ubocznych oraz wkładu finansowego dla poszczególnych jednostek i całego społeczeństwa wymagają uważnej oceny. Jakość życia w dużym stopniu zależy od funkcji widzenia. W przypadku wczesnych i umiarkowanych uszkodzeń jaskrowych zachowana jest zwykle dobra funkcja widzenia, a jakość życia jest tylko nieznacznie gorsza, natomiast w przypadku zaawansowanej obocznej utraty widzenia jakość życia jest znacznie gorsza.</p> <p>Postępowanie terapeutyczne w jaskrze ma na celu spowolnienie tempa pogarszania pola widzenia poprzez obniżenie IOP.</p>	

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>W wytycznych przedstawiono ogólne zasady leczenia jaskry (opisane poniżej), wskazano jedynie, iż jaskrę pierwotną otwartego kąta leczy się poprzez obniżanie IOP z wykorzystaniem farmakoterapii, laseroterapii lub leczenia chirurgicznego. Jak dotąd nie ma dowodów potwierdzających skuteczność innych sugerowanych metod, np. neuroprotekcji lub modyfikacji ukrwienia.</p> <p>Indywidualizacja leczenia jaskry ma na celu zapewnienie leczenia dostosowanego do potrzeb każdego chorego. Chorzy z ciężkim uszkodzeniem funkcjonalnym lub młodszy chorzy z objawami choroby powinni być leczeni bardziej agresywnie i częściej obserwowani niż chorzy bez ryzyka lub z niewielkim ryzykiem, np. chorzy z nadciśnieniem ocznym lub starsi chorzy z łagodnymi zaburzeniami w polu widzenia i niskim IOP [I, D].</p> <p>Nie jest określone żadne ciśnienie docelowe, które byłoby właściwe u każdego chorego, dlatego musi być ono ustalone indywidualnie i dla każdego oka osobno. Ustalając ciśnienie docelowe należy wziąć pod uwagę następujące czynniki [II, D]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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); • wiek i przewidywaną długość życia chorego (u młodszych chorych przewidywana długość życia jest większa, dlatego ciśnienie docelowe powinno być niższe, natomiast podeszły wiek jest czynnikiem ryzyka szybszej progresji); • wskaźnik progresji (im szybsza progresja, tym niższe powinno być ciśnienie docelowe); • działania niepożądane i zagrożenia związane z leczeniem; • preferencje chorego. <p>Jeśli w trakcie leczenia nie uzyska się ciśnienia docelowego i rozważane jest wdrożenie dodatkowej terapii, powinno się sprawdzić, czy wcześniej ustalone ciśnienie docelowe jest odpowiednie [II,D].</p>	
ICO 2016	<p>Po postawieniu diagnozy jaskry otwartego kąta konieczna jest edukacja chorego w celu zrozumienia przez niego charakteru choroby, potrzeby obniżenia IOP, przy jednoczesnym omówieniu opcji leczenia. Chorzy powinni być poinformowani o konieczności ostrzeżenia krewnych pierwszego stopnia tak aby zostali przebadani w kierunku jaskry.</p> <p>Finansowe, fizyczne, społeczne, emocjonalne i zawodowe obciążenia związane z leczeniem jaskry powinny być dokładnie rozważone biorąc pod uwagę indywidualną sytuację każdego chorego. Z chorym należy także omówić zalecenia, ryzyko, opcje i konsekwencje niepodjęcia leczenia, postępując przy tym językiem zrozumiałym dla chorego lub jego opiekuna. Sklasyfikowanie jaskry jako wczesnej, umiarkowanej bądź zaawansowanej może pomóc przy ustaleniu docelowego ciśnienia śródgałkowego.</p>	
Farmakoterapia		
NICE 2017	Leczenie chorych z nadciśnieniem ocznym	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>Chorym z nadciśnieniem ocznym (IOP wynoszącym ≥ 24 mmHg) należy zaoferować generyczne analogi prostaglandyn (PGA – ang. <i>generic prostaglandin analogue</i>), jeśli stwierdzono u nich zagrożenie wystąpienia upośledzenia wzroku w czasie ich życia. W momencie rozpoznania nadciśnienia ocznego należy ocenić ryzyko przyszłego upośledzenia wzroku, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka, takie jak: wartość IOP, CCT, wywiad rodzinny chorego, przewidywaną długość życia.</p> <p>Nie należy oferować leczenia chorym z nadciśnieniem ocznym, u których nie stwierdzono zagrożenia wystąpienia upośledzenia wzroku. Należy poradzić, aby chorzy kontynuowali regularne wizyty u głównego specjalisty w zakresie okulistyki, z zachowaniem klinicznie odpowiednich odstępów czasu.</p> <p>Chorym z IOP ≥ 24 mmHg, którzy nie tolerują obecnej farmakoterapii, należy zaproponować inne leczenie farmakologiczne. Jeżeli jest taka możliwość, pierwszym wyborem powinny być alternatywne generyczne analogi prostaglandyn, a jeśli nie są one tolerowane, należy zaproponować leczenie beta-blokerami. Jeśli żadna z tych opcji nie jest tolerowana, zaoferować przyjmowanie niegenerycznych prostaglandyn, inhibitorów anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyków, miotyków lub kombinacji wymienionych terapii.</p> <p>Chorym z IOP ≥ 24 mmHg, u których obecne leczenie nie zmniejsza wystarczająco IOP, aby zapobiec ryzyku progresji do utraty wzroku, należy zaoferować lek z innej klasy terapeutycznej (beta-adrenolityk, inhibitor anhidrazy węglanowej lub sympatykomimetyk).</p> <p>Do kontrolowania IOP może być potrzebne stosowanie w tym samym czasie leków miejscowych z różnych klas terapeutycznych.</p> <p>Aby zapobiec ryzyku progresji do utraty wzroku, osoby, których IOP nie można wystarczająco zmniejszyć za pomocą leczenia farmakologicznego, należy skierować na konsultację do okulisty w celu omówienia innych opcji terapeutycznych.</p> <p>Należy zaoferować krople do oczu bez konserwantów chorym, którzy mają alergię na konserwanty lub chorym z klinicznie istotną i objawową chorobą powierzchni oka, ale tylko jeśli są oni narażeni na wysokie ryzyko konwersji choroby w przewlekłą jaskrę z otwartym kątem przesączania (COAG – ang. <i>chronic open angle glaucoma</i>).</p> <p>Leczenie chorych z podejrzeniem przewlekłej jaskry z otwartym kątem przesączania</p> <p>Nie należy oferować leczenia osobom z podejrzeniem COAG i IOP < 24 mmHg. Należy poradzić, aby chorzy kontynuowali regularne wizyty u głównego specjalisty w zakresie okulistyki, w klinicznie odpowiednich odstępach czasu.</p> <p>Chorym z podejrzeniem COAG i IOP o wartości ≥ 24 mmHg, należy zaoferować przyjmowanie generycznych PGA, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia osób z nadciśnieniem ocznym.</p> <p>Zaprzestanie leczenia u chorych z nadciśnieniem ocznym lub podejrzeniem przewlekłej jaskry z otwartym kątem przesączania</p> <p>U chorych z nadciśnieniem ocznym lub podejrzeniem COAG, u których stwierdzono zarówno niskie ryzyko wystąpienia upośledzenia wzroku w ciągu ich życia, jak i dopuszczalne wartości IOP, należy omówić korzyści i ryzyko przerwania leczenia.</p>	<p><u>Analogi prostaglandyn/ prostamidy:</u> Bimatoprost (np. Bimatolan®), latanoprost (np. Xalatan®), trawoprost (np. Travatan®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: jaskra; • Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Tafluprost (np. Taflotan®) aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p> <p><u>Beta-blokery:</u> Betaksolol (np. Betoptic S®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: jaskra; • Poziom odpłatności: 30%. <p>Tymolol (np. Oftensin®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: jaskra; • Poziom odpłatności: 30%.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>Jeśli chory zdecyduje się przerwać leczenie, należy zaoferować przeprowadzenie oceny wartości IOP w czasie najbliższych 1 do 4 miesięcy wraz z dalszą ponowną oceną, jeśli będzie to klinicznie wskazane.</p> <p>Leczenie chorych z przewlekłą jaskrą z otwartym kątem przesączania</p> <p>Chorym z COAG należy zaoferować leczenie generycznymi PGA.</p> <p>Chorych należy zachęcać do kontynuowania tego samego leczenia farmakologicznego, za wyjątkiem gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ich IOP nie udaje się wystarczająco zmniejszyć, aby móc zapobiec ryzyku progresji do utraty wzroku; • następuje postęp uszkodzenia tarczy nerwu wzrokowego; • następuje postęp utraty pola widzenia; • występuje brak tolerancji na lek. <p>U chorych z COAG, u których IOP nie zostało wystarczająco zmniejszone, aby zapobiec ryzyku progresji do utraty wzroku pomimo leczenia farmakologicznego, należy zapoznać się z informacjami na temat przestrzegania schematu leczenia i sprawdzić technikę wkraplania kropli do oczu. Jeśli przestrzeganie schematu leczenia i technika wkraplania do oczu są zadowalające, należy zaoferować 1 z poniższych terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lek z innej klasy terapeutycznej (beta-adrenolityk, inhibitor anhidrazy węglanowej lub sympatykomimetyk), w celu kontrolowania IOP, może zaistnieć potrzeba podawania leków miejscowych z różnych klas terapeutycznych; • laserową trabekuloplastykę; • operację z towarzyszącym leczeniem farmakologicznym, według wskazania. <p>Jeśli wybrano opcję leczenia farmakologicznego, po wypróbowaniu leków z 2 klas terapeutycznych, należy rozważyć zaproponowanie operacji z farmakologiczną augmentacją, według wskazania lub trabekuloplastyki laserowej.</p> <p>W przypadku chorych z COAG, u których wykazano brak tolerancji danego leczenia, należy rozważyć stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leków z innej klasy terapeutycznej (beta-bloker, inhibitor anhidrazy węglanowej lub sympatykomimetyk); • kropli do oczu bez konserwantów, jeśli istnieją dowody, że dana osoba jest uczulona na środek konserwujący lub ma klinicznie znaczącą i objawową chorobę powierzchni oka. 	<p>Agoniści receptora alfa2: Winian brymonidyny (Oculobrim®)/brymonidyna (np. Alphagan®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: jaskra; • Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Inhibitory anhidrazy węglanowej: Brynzolamid (np. Azopt®), dorzolamid (np. Dorzolamid STADA®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: jaskra; • Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Acetazolamid (np. Diuramid®) i metazolamid (np. Neptazane®) nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>
PTO 2017	<p>Wytyczne leczenie jaskry pierwotnej otwartego kąta</p> <p>Jedyną udowodnioną metodą leczenia zabezpieczającą przed utratą widzenia w jaskrze jest obniżanie ciśnienia śródgałkowego. Leczenia powinno być rozpoczęte dopiero po wykonaniu wszystkich niezbędnych badań diagnostycznych, pod warunkiem, że ciśnienie śródgałkowe nie jest bardzo wysokie ani uszkodzenie jaskrowe nie jest bardzo zaawansowane. Po zdiagnozowaniu należy wykonać przynajmniej jeden pomiar ciśnienia śródgałkowego przed rozpoczęciem terapii. Terapię należy rozpocząć od jednego leku, dobierając leczenie miejscowe indywidualnie do każdego oka.</p>	<p>Parasympatykomimetyki: Pilokarpina (Pilocarpinum WZF 2%®)</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p><u>Do leków pierwszego rzutu należą: prostaglandyny/prostamidy oraz beta-blokery, alfa2-agoniści, inhibitory anhidrazy węglanowej.</u> Przy wyborze leku należy kierować się stopniem obniżenia ciśnienia śródgałkowego, profilem zdrowotnym chorego, charakterystyką leków, tolerancją leku, jakością życia oraz kosztami terapii.</p> <p><u>Analogi prostaglandyn/prostamidy</u> są dawkowane raz dziennie. Nie powodują istotnych ogólnych efektów ubocznych. Są najsilniejszymi lekami miejscowymi stosowanymi w leczeniu jaskry. Obniżają IOP o 25-35%. Powodują zwiększony odpływ cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową.</p> <p><u>Beta-blokery</u> zmniejszają IOP o 20-25% poprzez hamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. W czasie snu efekt hipotensyjny jest słabszy. U chorych z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, w niektórych przypadkach zastoinowej niewydolności serca i bloku przewodzenia przeciwwskazane są nieselektywne beta-blokery. Wybiórczy antagonist receptorów β₁ betaksolol jest bezpieczniejszy u chorych z astmą i POChP, jednakże słabiej redukuje IOP.</p> <p><u>Agoniści receptora alfa2</u> hamują produkcję cieczy wodnistej i zwiększają jej odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową, obniżając IOP o 20-25%. Mogą wykazywać działanie neuroprotektoryjne, jednakże brak jest badań potwierdzających ten efekt u ludzi. Przy stosowaniu tego leku mogą wystąpić takie działania niepożądane jak: suchość w ustach, zmęczenie, senność i niedociśnienie, alergiczne zapalenie spojówek i brzegów powiek.</p> <p><u>Inhibitory anhidrazy węglanowej</u> redukuje 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 chorych z wyższymi wartościami IOP przed leczeniem.</p> <p>Długotrwałe stosowanie leków zawierających konserwanty powoduje szkodliwy wpływ na powierzchnię oka. <u>Należy rozważyć wybór leku bez środków konserwujących w przypadku choroby powierzchni oka i/lub alergii na konserwanty.</u></p> <p>Ciśnienie docelowe powinno być ustalone indywidualnie dla każdego oka chorego, uwzględniając: wyjściową wartość IOP, stopień uszkodzenia spowodowanego jaskrą, wiek i przewidywaną długość życia, inne czynniki ryzyka, wskaźnik progresji choroby w czasie trwania leczenia. W początkowym okresie leczenia należy oszacować wartość ciśnienia docelowego na podstawie stadium choroby oraz wartości IOP przed rozpoczęciem terapii. W jaskrze wczesnej redukcja IOP powinna wynosić co najmniej 20%, w jaskrze średniozaawansowanej wartość ta powinna wynosić co najmniej 30%, w zaawansowanym stadium choroby redukcja powinna być jeszcze większa. W przypadku osiągnięcia ciśnienia docelowego i dobrej tolerancji leczenia, terapia może pozostać niezmienną przy okresowej kontroli choroby, natomiast w przypadku progresji choroby i pogorszenia pola widzenia pomimo osiągnięcia ciśnienia docelowego należy ponownie oszacować ciśnienie docelowe na niższym poziomie.</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: jaskra; • Poziom odpłatności: 30%. <p><u>Leki osmotyczne:</u> mannitol (np. Mannitol 20% Fresenius) i glicerol nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu jaskry.</p> <p><u>Leki złożone, np.</u> Bimatoprost+tymolol (Ganfort®), latanoprost+tymolol (np. Latacom®), trawoprost+tymolol (DuoTrav®), brymonidyna+tymolol (Combigan®), dorzolamid+tymolol (np. Cosopt®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: jaskra; • Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Tafluprost+tymolol (Taptiqom®) aktualnie nie jest finansowany ze</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>W przypadku, gdy przy zastosowaniu monoterapii ciśnienie śródgałkowe jest obniżone, ale ciśnienie docelowe nie zostało osiągnięte, należy dodać drugi lek. Terapia skojarzona cechuje się wyższą skutecznością niż monoterapia. Wskazane jest kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania. Ze względu na wygodę stosowania, mniejszą podaż środków konserwujących i większą szansę na stosowanie się chorego do zaleceń lekarza zaleca się produkty złożone zamiast dwóch preparatów stosowanych oddzielnie.</p> <p>Jeśli lek 1-ego rzutu nie obniża skutecznie ciśnienia śródgałkowego i/lub nie jest dobrze tolerowany to należy go zmienić na inny.</p> <p>Lekarz okulista powinien poinstruować chorego o sposobie dozowania kropli do oka oraz upewnić się podczas wizyt kontrolnych o prawidłowym sposobie aplikowania kropli przez chorego. Zalecenia lekarza powinny być przekazywane w formie pisemnej, przystępnej dla chorego.</p> <p>Wytyczne leczenia jaskry wtórnej otwartego kąta:</p> <p><u>W przypadku jaskry w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji</u> wskazane jest leczenie miejscowe, trabekuloplastyka laserowa, operacja przeciwjaskrowa.</p> <p><u>W jaskrze barwnikowej</u> stosuje się leczenie miejscowe (aby zapobiec dodatkowemu uwalnianiu barwnika należy unikać kropli powodujących ruch żrenicy). Dobrą skutecznością po jednym zabiegu odznacza się trabekuloplastyka laserowa: irydotomia obwodowa (u chorych z odwróconym blokiem żrenicznym) i operacja przeciwjaskrowa.</p> <p>U chorych z <u>jaskrą wtórną otwartego kąta wywołaną soczewką</u> należy stosować leczenie przeciwzapalne z następowym usunięciem soczewki lub jej fragmentów.</p> <p>W przypadku jaskry związanej z krwotokiem śródgałkowym należy zastosować leczenie miejscowe i ogólne obniżające ciśnienie śródgałkowe, paracentezę i płukanie komory przedniej lub witrektomię w celu usunięcia krwinek czerwonych z ciała szklistego.</p> <p><u>W jaskrze zapalnej</u> należy zastosować ogólne i miejscowe leczenie przeciwzapalne, leczenie miejscowe i ogólne obniżające IOP (lekami pierwszego rzutu są: beta-blokery miejscowe oraz inhibitory anhidrazy węglanowej), leczenie przyczynowe choroby lub operację przeciwjaskrową.</p> <p>W przypadku <u>jaskry spowodowanej guzami śródgałkowymi</u> wskazane jest leczenie przyczynowe (naświetlanie guza oraz chirurgiczne wycięcie/enukleacja) oraz miejscowe i ogólne obniżające IOP (lekami pierwszego rzutu są: beta-blokery podawane miejscowo, alfa-agoniści oraz inhibitory anhidrazy węglanowej), cyklodestrukcja oraz operacja przeciwjaskrowa (po skutecznej terapii guza).</p> <p>U chorych z <u>jaskrą wtórną do odwarstwienia siatkówki</u> należy zastosować miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, chirurgiczne leczenie odwarstwienia siatkówki oraz cykloksydnosterektomię lub operację przeciwjaskrową.</p>	<p>środków publicznych w Polsce.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>W <u>jaskrze pourazowej</u> wskazane jest: leczenie przeciwzapalne, miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, operacja przeciwjaskrowa oraz obserwacja chorego przez długi czas po urazie, ze względu na możliwość wzrostu IOP do kilka lat po zdarzeniu.</p> <p>W <u>jaskrze wtórnej do terapii kortykosteroidami</u> wymagane jest przerwanie stosowania kortykosteroidów (lub w przypadku, gdy jest to niemożliwe – zamiana na słabszy steroid), miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, operacja przeciwjaskrowa.</p> <p>U chorych z <u>jaskrą wtórną otwartego kąta wywołaną operacją lub zabiegiem laserowym gałki ocznej</u> wskazane jest miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, leczenie przeciwzapalne, usunięcie oleju silikonowego lub soczewki śródgałkowej (w zależności od przyczyny) oraz operacja przeciwjaskrowa.</p> <p>W <u>jaskrze wywołanej zwiększonym ciśnieniem żył nadtwardówkowych</u> zalecane jest leczenie przyczynowe, miejscowe i ogólne leczenie redukujące IOP oraz operacja przeciwjaskrowa.</p>	
AAO 2016	<p>Wytyczne leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta</p> <p>Docelowe ciśnienie śródgałkowe powinno zostać indywidualnie dobrane z możliwością zmiany ciśnienia na wartości niższe lub wyższe podczas trwania terapii [dyskrecjonalna rekomendacja, III, niewystarczająca jakość]. Jego zakres powinien być uzależniony od stanu uszkodzeń spowodowanych przez jaskrę, określonych przez stopień uszkodzenia nerwu wzrokowego i/lub ubytek pola widzenia, początkową wartość IOP, przy której nastąpiło uszkodzenie, wiek chorego oraz dodatkowe czynniki ryzyka (średnia centralna grubość rogówki, oczekiwana długość życia, wcześniejszy wskaźnik progresji). Wykazano, że obniżenie początkowego IOP o co najmniej 25% spowalnia rozwój jaskry pierwotnej otwartego kąta. Poważne uszkodzenie nerwu wzrokowego, szybkie pogorszenie uszkodzenia nerwu wzrokowego lub inne czynniki ryzyka, tj. historia rodzinna, wiek lub krwawienie z krążka nerwu wzrokowego, uzasadniają do wyboru niższego docelowego IOP. Wybór mniej agresywnego docelowego IOP jest wskazany, gdy ryzyko przewyższa korzyści wynikające z terapii, tj. nietolerancja terapii, trudności z przeprowadzeniem operacji chirurgicznej, niska oczekiwana długość życia.</p> <p>Wybór terapii powinien być dokonany wspólnie, przez lekarza i chorego [silna rekomendacja, dobra jakość] w zależności od wieku chorego, preferencji, stopnia uszkodzenia wzroku. Należy wziąć pod uwagę ciążę, karmienie piersią oraz współtowarzyszące choroby, w których chorzy przyjmują miejscowe dooczne leki hipotensyjne (astmę, POChP, arytmie serca, depresję).</p> <p>Terapia farmakologiczna jest najczęstszą początkową interwencją medyczną obniżającą IOP. Przy wyborze leku należy kierować się potencjalnymi kosztami, działaniami niepożądanymi i stopniem docelowego obniżenia IOP. W przypadku, gdy docelowe IOP nie zostanie osiągnięte poprzez zastosowanie monoterapii, należy rozważyć zamianę lub dodanie drugiego leku w zależności od tego czy chory odpowiedział na leczenie pierwszym lekiem (przy braku odpowiedzi należy przestać przyjmować pierwszy lek).</p> <p><u>Analogi prostaglandyn</u> 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</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>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><u>Beta-blokery</u> zmniejszają IOP o 20-25% poprzez hamowanie wytwarzania cieczy wodnistej.</p> <p><u>Agoniści receptora alfa2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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><u>Parasympatykomimetyki</u> zwiększają odpływ cieczy wodnistej przez siateczkę beleczkową, obniżając IOP o 20-25%.</p> <p><u>Inhibitory anhidrazy węglanowej</u> hamują wytwarzanie cieczy wodnistej. Stosowane miejscowo powodują redukcję IOP o 15-20%, natomiast podawane doustnie obniżają IOP o 20-30%.</p> <p><u>Leki hiperosmotyczne</u> powodują odwodnienie ciała szklistego.</p> <p>W celu oceny skuteczności terapii środkiem miejscowym należy odróżnić wpływ leku na IOP od fizjologicznych spontanicznych wahań IOP.</p> <p>Lekarz powinien ocenić miejscowe i ustrojowe działania niepożądane, toksyczność (interakcje z innymi lekami) oraz potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane [silna rekomendacja, dobra jakość]. W celu zminimalizowania wchłonięcia leku chory powinien zostać poinformowany o zamykaniu powiek oraz okluzji przewodu nosowo-łzowego podczas aplikacji leku miejscowego [silna rekomendacja, III, dobra jakość].</p> <p>Odpowiednia terapia jaskry wymaga przestrzegania zaleceń terapeutycznych, co nie jest często osiągnięte. Powtarzanie chorem instrukcji przyjmowania leku, konsultacja dot. odpowiedniego ich stosowania, czy zmiana leku na tańszy mogą wpłynąć na poprawę tego zjawiska. Przeprowadzone badania wskazują także na słabe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych, spowodowane przez wymagania dawkowania lub działania niepożądane (tj. depresja, nietolerancja wysiłku i impotencja, które mogą wystąpić przy miejscowych beta-blokerach). Prawidłowe wkraplanie zalecanych preparatów do oczu może być utrudnione w przypadku wielu chorych, ze względu na fakt, iż ich zdolność do wykonywania tej czynności może pogorszyć się wraz z postępującym wiekiem, obecnością chorób współistniejących oraz postępem jaskry. W związku z powyższym, przyjmowanie preparatów złożonych może wpłynąć na poprawę stosowania się chorego do zaleceń lekarza poprzez zmniejszenie liczby kropeł wymaganych do terapii.</p>	
EGS 2016	<p>Wskazane jest aby leczenie rozpocząć od monoterapii [II, D]. Największą redukcję IOP uzyskuje się stosując prostaglandyny, następnie nieselektywne beta-blokery, agonistów receptorów α-adrenergicznych, selektywne beta-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej. Obniżenie IOP zależy od początkowej wartości ciśnienia. Im jest ona wyższa, tym uzyskuje się większą redukcję. Przy niższym IOP mniejszy wpływ na ciśnienie mają leczenie zachowawcze i/lub terapia laserowa.</p> <p>Lekami pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu jaskry są:</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn (np. latanoprost (LAT), tafluprost (TAF), trawoprost (TRAW)) – zwiększają odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 25-35%; • prostamidy (np. bimatoprost (BIM)) – zwiększają odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 25-35%; • antagoniści receptorów beta: <ul style="list-style-type: none"> • nieselektywni (np. tymolol (TYM), lewobunolol, metypranol, karteolol, befunolol) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o 20-25%; • selektywni (np. betaksolol) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o około 20%; • inhibitory anhidrazy węglanowej: <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe (np. brynzolamid, dorzolamid) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o 20%; • ogólne (np. acetazolamid, metazolamid, dichlorpenamid) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o 30-40%; • alfa2-selektywni agoniści receptorów alfa2-adrenergicznych: np. apraklonidyna – zmniejsza produkcję cieczy wodnistej, redukuje IOP o 25-35%; brymonidyna – zmniejsza produkcję cieczy wodnistej, zwiększa odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukuje IOP o 18-25%; klonidyna – zmniejsza produkcję cieczy wodnistej, redukuje IOP o 18-25%. <p>Lekami drugiego rzutu stosowanymi w leczeniu jaskry są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieselektywni agoniści receptorów adrenergicznych: adrenalina i dipiwefryna – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, mogą także zwiększać odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 15-20%; • parasympatikomimetyki (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: <ul style="list-style-type: none"> • 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>Przy uzyskaniu ciśnienia docelowego, dobrej tolerancji terapii przez chorego i stałej kontroli lekarskiej, leczenie początkowe może pozostać niezmienione, ale chory musi być pod stałą kontrolą [I, D]. Natomiast jeżeli początkowa terapia jest nieefektywna, lek jest źle tolerowany lub nie uzyskano ciśnienia docelowego należy zmienić lek na inny, a nie dodawać drugi preparat [II, D]. Przy stosowaniu analogu prostaglandyn wskazana jest zamiana na inny analog lub inną grupę leków [II, D]. Inną opcją terapeutyczną jest leczenie laserowe [I, A].</p> <p>Drugi lek należy dodać w przypadku, gdy lek jest dobrze tolerowany i obniża IOP, ale nie pozwala osiągnąć docelowego IOP [II, D]. Przy wyborze leku powinno kierować się addycyjną skutecznością, częstością dawkowania, kosztami leczenia i</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>bezpieczeństwem. Wskazane jest łączenie ze sobą leków o różnych mechanizmach działania [II, D]. Terapia skojarzona lekami z różnych grup ma lepsze działanie obniżające IOP niż każdy z czynników stosowany osobno [I, A], jednakże zwiększa ona ekspozycję na konserwanty oraz może zmniejszać skuteczność leczenia z powodu wypłukiwania pierwszego leku przez drugi. Z tego powodu preferowane jest stosowanie preparatu złożonego zamiast dwóch oddzielnych leków [I, B]. Podobna skuteczność jest uzyskiwana przy stosowaniu preparatu złożonego i dwóch tych samych leków oddzielnie, w niektórych przypadkach mogą być widoczne niewielkie różnice w skuteczności obniżania IOP. Na czas wydania wytycznych, wszystkie produkty złożone w Europie zawierały beta-blokery. Leki te mogą wywoływać ogólnoustrojowe działania niepożądane, szczególnie u chorych z poważnymi chorobami serca i płuc.</p> <p>Terapia skojarzona, polegająca zarówno na stosowaniu preparatów złożonych, jak i wielu leków oddzielnie, nie jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu [II, D].</p> <p>Jednak w niektórych przypadkach, takich jak jaskra zaawansowana czy bardzo wysokie IOP, osiągnięcie pożądanej redukcji IOP może okazać się niemożliwe przy stosowaniu tylko jednego leku. Dlatego mimo że standardy postępowania się nie zmieniają, czas pomiędzy kolejnymi terapeutycznymi krokami może się skrócić. Terapia skojarzona, czy to preparatami złożonymi, czy lekami stosowanymi oddzielnie, może zostać wdrożona znacznie szybciej lub nawet natychmiastowo [II, D]. Jeśli terapia skojarzona jest nieskuteczna, można spróbować zamienić drugi lek na inny lub dodać trzeci. Należy także rozważyć leczenie laserowe oraz chirurgiczne [II, D].</p> <p>Współpraca chorego, opisywana jako dokładne stosowanie się do zaleceń lekarza i wytrwałość w stosowaniu przepisanych leków, jest konieczna do uzyskania efektywnego obniżenia IOP i zahamowania progresji jaskry. Żaden lek nie będzie działał, jeśli nie będzie stosowany.</p> <p>Leki generyczne mogą się różnić od leków oryginalnych, dlatego przy zmianie leku na lek generyczny konieczne może być dokładniejsze monitorowanie chorego [I, D].</p> <p>Wytyczne leczenia nadciśnienia ocznego</p> <p>Profilaktyczne leczenie obniżające IOP należy przedyskutować z wybranymi chorymi w przypadku obecności czynników ryzyka. Umiarkowane podwyższenie IOP nie jest wystarczającym uzasadnieniem dla rozpoczęcia leczenia (farmakoterapii), ale należy je rozważyć w przypadku chorych z wartościami IOP dużo powyżej 20 mm Hg, nawet jeśli brak czynników ryzyka. Należy indywidualnie oceniać każdego chorego przed podjęciem decyzji o ewentualnym leczeniu lub jego braku [I, D].</p> <p>Wytyczne leczenia jaskry wtórnej otwartego kąta</p> <p><u>Jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji (zespołu rzekomego złuszczenia)</u></p> <p>Leczenie obejmuje obniżanie IOP wszystkimi lekami, wykorzystanie laserowej trabekuloplastyki oraz zabiegów filtrujących stosowanych w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. 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</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>jednostronną jaskrą pseudoeksfoliacyjną, drugie oko musi być także pod ścisłą kontrolą, ponieważ istnieje wysokie prawdopodobieństwo rozwoju jaskry w oku towarzyszącym.</p> <p><u>Jaskra barwnikowa</u> Zalecenia dotyczące leczenia jaskry barwnikowej są takie same jak w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. Pilokarpina nie jest już preferowanym lekiem, ale w przypadku jej zastosowania powinno się sprawdzić obwodową siatkówkę pod kątem przedarć [I, D].</p> <p><u>Jaskra otwartego kąta związana z patologią soczewki</u> Zaleca się usunięcie soczewki lub fragmentów soczewki poprzedzone leczeniem przeciwzapalnym, witrektomia jeśli konieczna.</p> <p><u>Jaskra związana z krwotokiem śródgąłkowym</u> Stosuje się miejscowe i ogólne leki obniżające IOP [I, D]. U chorych z hemoglobinopatią sierpowatokrwinkową zaleca się unikanie inhibitorów anhidrazy węglanowej oraz leków hiperosmotycznych. Zaleca się leczenie zachowawcze, odpoczynek, miejscowe cykloplegiki i steroidy w niepowikłanym krwawieniu do komory przedniej. Leki antyfibrynolityczne, takie jak kwas traneksamowy, mogą zmniejszyć prawdopodobieństwo ponownego krwawienia. Jakkolwiek nie jest jasne, czy opisywane interwencje wpływają na końcową ostrość wzroku.</p> <p><u>Jaskra w przebiegu zapalenia błony naczyniowej</u> Zaleca się miejscowe i ogólne leki przeciwzapalne w zależności od podstawowej choroby. Miejscowe i ogólne leki obniżające IOP: tradycyjnie miejscowe beta-blokery i inhibitory anhidrazy węglanowej jako leki pierwszego wyboru, analogi prostaglandyn są używane jako leki pierwszego rzutu u chorych z opanowanym zapaleniem błony naczyniowej. Istnieją badania, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analogów prostaglandyn u chorych z jaskrą w przebiegu zapalenia błony naczyniowej [I, D].</p>	
ICO 2016	<p>Wytyczne leczenie jaskry otwartego kąta</p> <p>Wybór leczenia jaskry otwartego kąta powinien być uzależniony od stopnia zaawansowania choroby. Przy jaskrze zdiagnozowanej we wczesnej fazie należy obniżyć IOP o $\geq 25\%$, stosując leczenie farmakologiczne lub trabekuloplastykę laserową. W jaskrze wykrytej w umiarkowanym/zaawansowanym stopniu powinno się obniżyć IOP o $\geq 25-50\%$ za pomocą leczenia farmakologicznego, trabekuloplastyki, trabekulektomii w połączeniu (lub bez) z mitomycyną C, implantu filtrującego (z ewentualnym usunięciem zaćmy i wszczepem śródgąłkowym) lub cyklofotokoagulacji/krioterapii. W przypadku jaskry prawie dokonanej (opornej na leczenie) IOP powinno być obniżone o $\geq 25-50\%$ (w przypadku bólu) z zastosowaniem leczenia farmakologicznego i/lub cyklofotokoagulacji/krioterapii i rehabilitacji wzrokowej.</p> <p>Postępowanie medyczne w przypadku jaskry otwartego kąta zależy od reakcji chorego na leczenie, określenia progresji i stadium zaawansowania jaskry.</p> <p>W terapii jaskry stosuje się następujące produkty lecznicze:</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<ul style="list-style-type: none"> • leki znieczulające: tetrakaina 0,5% i proksymetakina 0,5%; • leku diagnostyczne: fluoresceina 1% i tropikamid 0,5%; • środki zwężające źrenice: pilokarpina 2% lub 4%; • środki rozszerzające źrenicę: atropina 0,1, 0,5 lub 1% homatropina lub cyklopentolat; • leki przeciwzapalne: prednizolon 0,5% lub 1%; • leki stosowane w zakażeniach: ofloksacyna 0,3%, gentamycyna 0,3% lub azytromycyna 1,5%; • środki obniżające IOP (miejscowe): latanoprost 50 ug/ml, tymolol 0,25% lub 0,5%. Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach): analogi prostoglandyn, inne beta-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, alfa agoniści, produkty złożone; • środki obniżające IOP (układowe): acetazolamid doustnie lub dożylnie, mannitol dożylnie 10% lub 20%. Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach): metazolamid, glicerol. <p>Wzrost ciśnienia śródgałkowego, postępujące uszkodzenie nerwu wzrokowego lub postępująca utrata pola widzenia, sygnalizują potrzebę dodatkowej interwencji farmakologicznej lub chirurgicznej, tak aby zapobiec utracie wzroku.</p>	
Zabiegi laserowe		
<p><i>NICE 2017</i></p>	<p>Trabekuloplastyka</p> <p>U chorych z COAG, u których IOP nie zostało wystarczająco zmniejszone, aby zapobiec ryzyku progresji do utraty wzroku pomimo leczenia farmakologicznego, należy zapoznać się z informacjami na temat przestrzegania schematu leczenia i sprawdzić technikę wkraplania kropli do oczu. Jeśli przestrzeganie schematu leczenia i technika wkraplania do oczu są zadowalające, należy zaoferować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki z innej klasy terapeutycznej (beta-adrenolityk, inhibitor anhidrazy węglanowej lub sympatykomimetyk), w celu kontrolowania IOP, może zaistnieć potrzeba podawania leków miejscowych z różnych klas terapeutycznych; • leczenie operacyjne z towarzyszącym leczeniem farmakologicznym, według wskazania lub trabekuloplastykę laserową. <p>Jeśli wybrano opcję leczenia farmakologicznego, po wypróbowaniu leków z 2 klas terapeutycznych, należy rozważyć zastosowanie trabekuloplastyki laserowej lub zaproponowanie operacji z farmakologiczną augmentacją, według wskazania.</p>	<p>Terapie stosowane w ramach leczenia jaskry zawarte są m.in. w katalogu 1a, grupy JGP: B11, B72-B74.</p>
<p><i>PTO 2017</i></p>	<p>Dodatkowe leczenie laserowe lub chirurgiczne jest wskazane, gdy 2 leki miejscowe (lub jeden preparat złożony) nie obniżają IOP wystarczająco, by zahamować progresję uszkodzenia jaskrowego.</p> <p>Trabekuloplastyka laserowa ma na celu poprawę odpływu cieczy wodnistej drogą konwencjonalną. Jest to potencjalna metoda pierwszego rzutu (w przypadku bardzo zaawansowanej jaskry, bardzo wysokiego ciśnienia śródgałkowego, przewidywanego braku współpracy chorego w zakresie stosowania kropli lub nietolerancji leków miejscowych) lub alternatywa dla dodatkowych leków przeciwjaskrowych.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>Niezalecana u chorych z jaskrą pierwotną młodzieńczą ze względu na słaby i krótkotrwały efekt obniżenia ciśnienia śródgałkowego (IOP).</p> <p>Wskazaniami do zabiegu są: jaskra pierwotna otwartego kąta, jaskra wtórna pseudoeksfoliacyjna, jaskra wtórna barwnikowa, jaskra normalnego ciśnienia, jaskra po operacji zaćmy.</p> <p>Stosuje się: trabekuloplastykę laserem argonowym, selektywną trabekuloplastykę laserową, mikropulsacyjną trabekuloplastykę laserową, laser ekscimerowy oraz laserową goniopunkturę laserem Nd:YAG⁵.</p> <p>Selektywna trabekuloplastyka laserowa może być stosowana jako zabieg pierwszego rzutu w świeżo zdiagnozowanej jaskrze, zamiast zastosowania leczenia zachowawczego.</p> <p>Irydotomia laserem YAG lub argonowym wykonywana jest jako zabieg profilaktyczny, leczniczy lub diagnostyczny. Wskazaniami do leczenia są: jaskra pierwotna zamykającego się kąta, pierwotne zamknięcie kąta, przewlekłe zamykanie się kąta, jaskra wtórna zamkniętego kąta z blokiem żrenicznym (fakomorficzna, <i>iris bombe</i>). Powikłaniami zabiegu są m.in.: wzrost IOP (u 1/3 chorych), odczyn zapalny, podwójne widzenie oraz krwawienie z naczyń tęczówki.</p> <p>Obwodowa irydooplastyka laserowa to zabieg wykonywany u chorych na jaskrę zamkniętego kąta związaną z konfiguracją/zespołem <i>iris plateau</i> oraz jaskrą zamkniętego kąta pomimo drożnych irydotomii laserowych. Celem zabiegu jest otwarcie kąta przesączania i obkurczenie się obwodowej tęczówki.</p> <p>Zabiegi cyklodestrukcyjne (cyklokrioterapia, przetwardówkowa cyklofotokoagulacja laserem diodowym 810 nm oraz endoskopowa cyklofotokoagulacja laserem diodowym 810 nm) są wykonywane w celu zmniejszenia produkcji cieczy wodnistej. Wskazaniami do zabiegu są: jaskra pierwotna i wtórna otwartego kąta, jaskra pierwotna i wtórna zamkniętego kąta, jaskra dokonana. Powikłaniami zabiegów są m.in.: odczyn zapalny, zaćma, wzrost IOP, pogorszenie ostrości widzenia.</p>	
AAO 2016	<p>Trabekuloplastyka laserowa może być stosowana na początku terapii u niektórych chorych lub jako alternatywa u chorych z wysokim ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych dot. leczenia farmakologicznego z powodu kosztów terapii, problemów z pamięcią, trudnościami z dozowaniem lub nietolerancją leku. [dyskrecjonalna rekomendacja, I+, dobra jakość]. Trabekuloplastyka laserowa obniża IOP poprzez poprawę odpływu cieczy wodnistej i może zostać przeprowadzona laserem argonowym, diodowym, czy laserem Nd:YAG.</p> <p>W przypadku pierwszorazowego zastosowania trabekuloplastyki z wykorzystaniem lasera argonowego (długość fali sięga 488 nm), osiągnięto znaczące obniżenie IOP u więcej niż 75% chorych wcześniej niepoddanych operacji. Od czasu opublikowania pierwszych badań dot. lasera argonowego, terapia z jego zastosowaniem została w większości zastąpiona przez laser diodowy, o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie. W przypadku chorych początkowo leczonych laserem</p>	

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>argonowym wymagana ilość leków stosowanych w celu kontroli jaskry często ulega redukcji. Po wcześniejszym zastosowaniu dla pełnego obwodu kąta komory przedniej, powtórzenie trabekuloplastyki z zastosowaniem lasera argonowego wykazuje niższą skuteczność niż początkowa terapia w przypadku oczu, dla których nie uzyskano redukcji IOP przez co najmniej rok od pierwszego zabiegu z użyciem lasera. W porównaniu z pierwotną trabekuloplastyką laserową, powtórny zabieg trabekuloplastyki laserem argonowym może prowadzić do zwiększenia ryzyka komplikacji takiego jak zwiększenie IOP.</p> <p>Selektywna trabekuloplastyka laserowa wykorzystuje laser Nd:YAG (532 nm), który dostarcza mniej energii i jest selektywnie absorbowany przez pigmentowane komórki w siateczce beleczkowej. W związku z tym ten typ leczenia powoduje mniejsze uszkodzenia termiczne niż trabekuloplastyka laserem argonowym. Jednak badania sugerują, że skuteczność tego zabiegu nie odbiega od terapii z zastosowaniem lasera argonowego, czy leczenia farmakologicznego analogami prostaglandyn. Wzrosty IOP zauważono w od 4,5 do 27% oczu poddanych terapii selektywnej trabekuloplastyki laserowej, co daje podobny wynik jak w przypadku zastosowania trabekuloplastyki laserem argonowym.</p>	
EGS 2016	<p>Wskazaniami do zabiegu trabekuloplastyki laserowej są: obniżenie IOP w jaskrze pierwotnej otwartego kąta, pseudeksfoliacyjnej, barwinkowej oraz nadciśnieniu ocznym wysokiego ryzyka. Zabieg może być leczeniem początkowym lub zastosowany w przypadku braku kontroli IOP za pomocą leków (np. w sytuacji braku skuteczności, złej tolerancji leków, braku współpracy).</p> <p>Irydotomia laserowa jest wskazana w przypadku podejrzanego lub istotnego klinicznie bloku żrenicznego oraz w prewencji ostrego lub przewlekłego zamknięcia kąta przesączania [I, C].</p> <p>Irydoplastyka laserowa jest wskazana w zespole płaskiej tęczęwki, potwierdzonym drożną irydotomią. Celem tego zabiegu jest poszerzenie dostępu do zachyłka kąta przesączania po irydotomii, w celu zmniejszenia ryzyka postępowania zrostowego zamknięcia kąta przesączania [II, D]. Najczęściej używa się do tego lasera argonowego, diodowego (810 nm) i lasera Nd:YAG o zdwojonej częstotliwości (532 nm). Przed zabiegiem należy zastosować pilokarpinę, a później postępować tak jak przed zabiegiem laserowej trabekuloplastyki [II, D]. Przeciwwskazania do zabiegu to: płytka przednia komora lub rozległe przednie obwodowe zrosty [I, D].</p> <p>Cyklofotokoagulacja jest wskazana w przypadku niepowodzenia po zabiegach filtrujących lub wszczepieniu sztucznych zastawek filtrujących albo gdy takie zabiegi są niemożliwe do wykonania. Traktowana jest jako alternatywa dla urządzeń drenujących [II, D]. Do jej przeprowadzenia wykorzystuje się do laser diodowy (810 nm) lub laser argonowy. Ze względu na sposób aplikacji zabieg ten można podzielić na: przektwardówkowy, endoskopowy i przezżreniczny. Przektywówkowa cyklofotokoagulacja ma najmniejsze prawdopodobieństwo wywołania działań niepożądanych (w porównaniu z innymi cyklodestrukcyjnymi zabiegami). Zabiegiem cyklodestrukcyjnym z wyboru jest cyklofotokoagulacja laserem diodowym przy użyciu sondy G. Cyklodestrukcyjnymi zabiegami: wykazano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ultradźwięków o wysokiej częstotliwości w redukcji IOP u chorych z jaskrą oporną na leczenie.</p> <p>Wytyczne leczenie jaskry wtórnej otwartego kąta</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p><u>Jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji (zespołu rzekomego złuszczenia)</u></p> <p>Leczenie obejmuje obniżanie IOP wszystkimi lekami, wykorzystanie laserowej trabekuloplastyki oraz zabiegów filtrujących stosowanych w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. Zazwyczaj jaskra pseudoeksfoliacyjna dobrze odpowiada na laserową trabekuloplastykę.</p> <p><u>Jaskra barwnikowa</u></p> <p>Skuteczna jest laserowa trabekuloplastyka [I, C]. Jakkolwiek mocno pigmentowane utkanie beleczkowe nakazuje ustawienie niższej mocy lasera niż w innych przypadkach [I, D]. Z czasem, po początkowym spadku IOP, może dojść do jego ponownego wzrostu. Powtarzanie trabekuloplastyki laserem argonowym jest rzadko skuteczne. Nd:YAG LPI, może być zastosowana w celu zlikwidowania odwróconego bloku źrenicznego (jeśli jest obecny). Korzyść wynikająca z zastosowania LPI u chorych z zespołem rozproszenia barwnika i ocznym nadciśnieniem barwnikowym nie jest udowodniona. Zabiegi filtrujące są zazwyczaj tak samo skuteczne, jak w jaskrze pierwotnej otwartego kąta. U młodych, krótkowzrostowych chorych występuje zwiększone ryzyko wystąpienia makulopatii w przebiegu hipotonii.</p>	
ICO 2016	<p>Wybór leczenia jaskry otwartego kąta powinien być uzależniony od stopnia zaawansowania choroby. Przy jaskrze zdiagnozowanej we wczesnej fazie należy obniżyć IOP o $\geq 25\%$, stosując leczenie farmakologiczne lub trabekuloplastykę laserową. W jaskrze wykrytej w umiarkowanym/zaawansowanym stopniu powinno się obniżyć IOP o $\geq 25-50\%$ za pomocą leczenia farmakologicznego, trabekuloplastyki, trabekulektomii w połączeniu (lub bez) z mitomycyną C, implantu filtrującego (z ewentualnym usunięciem zaćmy i wszczepem śródgałkowym) lub cyklofotokoagulacji/krioterapii. W przypadku jaskry prawie dokonanej (opornej na leczenie) IOP powinno być obniżone o $\geq 25-50\%$ (w przypadku bólu) z zastosowaniem leczenia farmakologicznego i/lub cyklofotokoagulacji/krioterapii i rehabilitacji wzrokowej.</p> <p>Zabieg trabekuloplastyki laserowej w leczeniu jaskry wykonywany jest z zastosowaniem lasera argonowego zielonego, zielono-niebieskiego lub lasera diodowego. Wykonuje się także selektywną trabekuloplastykę laserową z zastosowaniem lasera Nd-Yag-Q-Switched o zdwojonej częstotliwości (532 nm). Oba te zabiegi różnią się m.in. wielkością ogniska, mocą, miejscem aplikacji, typem soczewki oraz celem wykonania zabiegu: w trabekuloplastyce z wykorzystaniem lasera argonowego celem jest zblednięcie na granicy wybarwionej i niewybarwionej części beleczkowania, a w selektywnej trabekuloplastyce laserowej – tworzenie się pęcherzyków.</p> <p>Cyklofotokoagulacja w leczeniu jaskry, według zaleceń międzynarodowych wykonywana jest z zastosowaniem dwóch typów lasera: przetwardówkowego lasera Nd:YAG oraz przetwardówkowego lasera diodowego. Oba typy zabiegów różnią się mocą oraz czasem ekspozycji. Parametry takie jak: miejsce aplikacji, sposób aplikacji, obszar poddany leczeniu, liczba ogniska lasera, czy liczba sesji jest taka sama dla obu typów laserów.</p>	
Leczenie operacyjne		
NICE 2017	Leczenie chorych z przewlekłą jaskrą z otwartym kątem przesączania	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>Chorym z COAG o zaawansowanym stopniu nasilenia należy zaproponować operację z farmakologiczną augmentacją, według wskazania. Należy przekazać im także informacje o ryzyku i korzyściach związanych z zabiegiem chirurgicznym.</p> <p>Chorym, którzy przejawiają zaawansowaną postać COAG i którzy oczekują na leczenie operacyjne, należy zaoferować tymczasowe leczenie za pomocą generycznego PGA.</p> <p>Chorym z COAG, u których pomimo leczenia istnieje ryzyko progresji do utraty wzroku, należy zaoferować zabieg chirurgiczny z farmakoterapią augmentacyjną, zgodnie z zaleceniami. Należy przekazać im także informacje o ryzyku i korzyściach związanych z zabiegiem chirurgicznym.</p> <p>U chorych z COAG, u których po wykonaniu operacji nie udało się wystarczająco zmniejszyć wartości IOP, tak aby zapobiec ryzyku progresji do utraty wzroku, należy zaoferować jedną z następujących czynności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie farmakologiczne: do kontrolowania IOP może być konieczne podanie leków miejscowych z różnych klas terapeutycznych w tym samym czasie; • kolejne operacje; • laserową trabekuloplastykę lub laserowe leczenie cyklodiodowe. <p>Chorym z COAG, którzy nie chcą leczenia operacyjnego lub dla których taka terapia nie jest odpowiednia należy zaproponować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie farmakologiczne: do kontrolowania IOP może być konieczne podanie leków miejscowych z różnych klas terapeutycznych w tym samym czasie; • laserową trabekuloplastykę lub laserowe leczenie cyklodiodowe. 	<p>Terapie stosowane w ramach leczenia jaskry zawarte są m.in. w katalogu 1a, grupy JGP: B11, B72-B74.</p>
PTO 2017	<p>Dodatkowe leczenie laserowe lub chirurgiczne jest wskazane, gdy 2 leki miejscowe (lub jeden preparat złożony) nie obniżają IOP wystarczająco, by zahamować progresję uszkodzenia jaskrowego.</p>	
AAO 2016	<p>Trabekulektomia jest wskazana, gdy leczenie farmakologiczne i zabiegi laserowe są niewystarczające do kontroli choroby. W niektórych przypadkach może być stosowana jak terapia początkowa [silna rekomendacja, I+, dobra jakość]. Implanty drenujące dawniej stosowało się, gdy trabekulotomia okazała się nieskuteczna, dziś jej skuteczność i bezpieczeństwo są porównywalne do trabekulektomii. Wskazania dla stosowania implantów drenujących zostały rozszerzone. Są coraz częściej wykorzystywane np. w operacyjnym leczeniu jaskry.</p> <p>W razie konieczności stosuje się także liczne zabiegi operacyjne u tych samych chorych, operacje niepenetrujące (sklerektomia głęboka, wiskokanalostomia i kanalooplastyka), mikroinwazyjne (operacje jaskry wykonywane <i>ab interno</i>, z zastosowaniem stentów), czy zabiegi cyklodestrukcyjne.</p>	
EGS 2016	<p>Wskazania do leczenia operacyjnego różnią się zależnie od typu jaskry. Jego zastosowanie zależy od: [I,D]: docelowego IOP ustalonego dla danego chorego, przebiegu wcześniejszego leczenia (np. przebyte leczenie operacyjne, stosowane leki, stopień ubytku w polu widzenia), profilu ryzyka chorego (np. chory jednooczny, wykonywany zawód, wada wzroku),</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	<p>preferencji i doświadczenia operatora oraz od opinii chorego, jego oczekiwań i przewidywanego stopnia współpracy po zabiegu.</p> <p>Leczenie to powinno być rozważane, gdy farmakoterapia i zabiegi laserowe prawdopodobnie nie spowodują zatrzymania utraty wzroku w oku chorym na jaskrę [I, D]. Operacji nie należy traktować jako leczenia ostatniej szansy. Trabekulotomię, goniotomię lub zabiegi filtracyjne z wykorzystaniem antymetabolitów stosuje się w jaskrze pierwotnej wrodzonej, natomiast w jaskrze wtórnej zastosowanie mają zabiegi cyklodestrukcji lub sztuczne zastawki filtrujące. Głównym celem leczenia operacyjnego jest utrzymanie docelowego IOP bez konieczności stosowania leków, jednakże gdy wykonany zabieg wpływa na IOP w stopniu mniej zadowalającym, możliwe jest zastosowanie farmakoterapii.</p> <p>Wskazania do trabekulektomii obejmują [II,D]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przypadki, gdy inne metody terapii, takie jak leczenie farmakologiczne i zabiegi laserowe, są nieskuteczne; • przypadki, gdy inne metody leczenia nie są wystarczająco dogodne (np. słaba współpraca chorego, działania niepożądane) lub gdy odpowiednie leczenie nie jest dostępne; • przypadki, gdy docelowe IOP konieczne dla zatrzymania progresji choroby nie może być osiągnięte poprzez farmakoterapię i/lub zabiegi laserowe; • przypadki, w których jaskra jest tak zaawansowana, a IOP tak wysokie w momencie rozpoznania, że zastosowanie innych metod leczenia prawdopodobnie byłoby nieskuteczne. <p>Dodatkowo w razie potrzeby wykonywane są zabiegi trabekulotomii, czy niepenetrujące zabiegi przeciwjaskrowe (sklerektomia głęboka, wiskokanalostomia, kanalooplastyka).</p> <p>Wytyczne leczenia jaskry wtórnej otwartego kąta:</p> <p><u>Jaskra otwartego kąta związana z patologią soczewki</u></p> <p>Zaleca się usunięcie soczewki lub fragmentów soczewki poprzedzone leczeniem przeciwzapalnym, witrektomia jeśli konieczna.</p> <p><u>Jaskra związana z krwotokiem śródgałkowym</u></p> <p>Wypłukanie przez paracentezę komory przedniej [II, D] i/lub witrektomia w celu usunięcia krwinek czerwonych z komory ciała szklistego, gdy IOP pozostaje wysokie i istnieje ryzyko nacieczenia krwią rogówki i/lub neuropatii nerwu wzrokowego [II, D].</p> <p><u>Jaskra w przebiegu zapalenia błony naczyniowej</u></p> <p>Zaleca się chirurgiczne zabiegi przeciwjaskrowe, rodzaj operacji zależny od typu choroby zapalnej, powinno się unikać trabekuloplastyki laserem argonowymi i selektywnej trabekuloplastyki laserowej [I, D].</p>	
ICO 2016	<p>Wybór leczenia jaskry otwartego kąta powinien być uzależniony od stopnia zaawansowania choroby. Przy jaskrze zdiagnozowanej we wczesnej fazie należy obniżyć IOP o $\geq 25\%$, stosując leczenie farmakologiczne lub trabekuloplastykę laserową. W jaskrze wykrytej w umiarkowanym/zaawansowanym stopniu powinno się obniżyć IOP o $\geq 25-50\%$ za pomocą</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom/jakość dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Wykaz leków refundowanych ⁴]
	leczenia farmakologicznego, trabekuloplastyki, trabekulektomii w połączeniu (lub bez) z mitomycyną C, implantu filtrującego (z ewentualnym usunięciem zaćmy i wszczepem śródgałkowym) lub cyklofotokoagulacji/krioterapii. W przypadku jaskry prawie dokonanej (opornej na leczenie) IOP powinno być obniżone o $\geq 25-50\%$ (w przypadku bólu) z zastosowaniem leczenia farmakologicznego i/lub cyklofotokoagulacji/krioterapii i rehabilitacji wzrokowej.	

AAO 2016

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EGS 2016

Siła zaleceń

I – mocna (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 – wysoki (poparcie w wysokiej jakości badaniach z randomizacją);
 - B – umiarkowany;
 - C – niski (poparcie w badaniach obserwacyjnych);
 - D – bardzo niski (konsensus zespołu EGS).
-

3.7.2. Niezaspokojone potrzeby lecznicze

Jaskra jest jedną z głównych przyczyn neuropatii nerwu wzrokowego, w której następstwem dochodzi do postępującej i nieodwracalnej utraty wzroku [Wyszyńska 2017]. Jest chorobą przewlekłą, a leczenie farmakologiczne trwa wiele lat, nawet do końca życia chorego. W związku z tym, konieczna jest dążenie do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. przy jak najmniejszych niedogodnościach związanych z przyjmowaniem leków: ich ilością, kosztami finansowymi oraz działaniami niepożądanymi [Mrozowski 2007]. W odniesieniu do powyższych zagadnień, problemem jest stan wiedzy chorych na temat ich schorzenia oraz dostępnych metod leczenia, pomimo deklarowania wysokiego poziomu zadowolenia z opieki okulistycznej [Mulak 2007].

Farmakoterapia jaskry skupia się na zatrzymaniu procesu zaniku nerwu wzrokowego i nie może zostać przerwana. Brak objawów w początkowym okresie choroby, zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem leków, problemy z aplikacją kropli do oczu oraz obawy odnoszące się do zażywania leków stanowią główne przeszkody dla właściwego przebiegu stosowania leków przez chorych, a co za tym idzie, prawidłowego prowadzenia leczenia [Mulak 2007]. W badaniu przeprowadzonym we Francji w 2007 roku, w którym poproszono chorych na jaskrę o wypełnienie ankiety dotyczącej jakości życia (kwestionariusz Glau QOL-36) wykazano, że istniała korelacja pomiędzy częstością dawkowania oraz problemami z właściwym stosowaniem produktów leczniczych, a w związku z tym jakością leczenia [Mulak 2007]. Uważa się że konieczność częstego podawania kropli produktu leczniczego u osób prowadzących aktywny tryb życia może prowadzić do problemów z regularnym stosowaniem leków. Odradza się zatem przyjmowania kombinacji leków których dawkowanie zalecane jest częściej niż 3 do 4 razy na dobę [Mrozowski 2007].

Należy również zwrócić uwagę na stałe przyjmowanie leków zawierających konserwanty, ponieważ powszechnie wiadomo, iż wywierają one toksyczny wpływ na powierzchnię oka. U chorych z zaburzeniami powierzchni oka i/lub alergią na środki konserwujące rozwiązaniem powyżej opisanego problemu jest zastosowanie produktów leczniczych bez konserwantów [PTO 2014]. Warto także podkreślić, że aplikacja preparatów zawierających środki konserwujące u chorych korzystających z soczewek kontaktowych może stanowić poważny problem, gdyż niektóre leki zawierające substancje konserwujące, mogące odkładać się na nich. Skutkuje to koniecznością zdjęcia soczewek przed zakropleniem oczu, powodując tym samym kolejną niedogodność [Mrozowski 2007].

Stosowanie złożonych preparatów przeciwjaskrowych przyczynia się do zmniejszenia dawkowania do dwóch razy dziennie (rano oraz wieczorem), wpływając na redukcję uciążliwości schematu leczenia. Złożone produkty przeciwjaskrowe obniżają częstość występowania ogólnych objawów niepożądanych. Ma to związek z rzadszym zakraplaniem oczu oraz przyjmowaniem zmniejszonej ilości konserwantów w porównaniu ze stosowaniem każdego produktu osobno. Dodatkową zaletą jest możliwość ich przyjmowania w większości typów jaskry, w przypadku gdy niemożliwe jest osiągnięcie wystarczającego obniżenia IOP przy wykorzystaniu monoterapii [Mrozowski 2007].

3.7.3. Toksyczność poszczególnych prostaglandyn w zależności od stężenia substancji czynnej i czasu trwania terapii

W kontekście analizowanego problemu zdrowotnego należy zaznaczyć, że istnieje kilka czynników mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Są to między innymi kwestie związane ze stężeniem substancji czynnej w poszczególnych produktach zawierających prostaglandyny oraz obecność konserwantu.

Zastosowanie PGA (TAF, BIM, TRAW i LAT) związane jest z pewnym poziomem uszkodzenia komórek, który jest istotnie skorelowany ze stężeniem podanej substancji czynnej. Szczególnie przewlekłe stosowanie tych preparatów może być związane z wystąpieniem miejscowych zaburzeń. W kilku badaniach wykazano, że stosowanie PGA może prowadzić do wystąpienia przekrwienia spojówek, zwiększonej pigmentacji tęczówki, zmian właściwości biomechanicznych rogówki, zapalenia powierzchni oka, zespołu suchego oka i niepowodzenia zabiegu filtracji. [Pérez-Roca 2015]

Spośród 4 przebadanych PGA, TAF okazał się być najmniej toksyczny (wywierał najmniejszy wpływ na powierzchnię oka), natomiast najbardziej szkodliwy dla komórek był LAT. Ponadto TAF zastosowany w omawianym badaniu, jako jedyny nie posiadał dodatku konserwantów, co przemawia za obecną tendencją eliminacji konserwantów z kropli do oczu [Pérez-Roca 2015].

Przekrwienie jest najczęściej zgłaszanym miejscowym działaniem niepożądanym wywołanym przez PGA, którego częstość występowania (po 12 tygodniach terapii) dla LAT, TRAW, BIM wynosi odpowiednio: 5–20%, 35–50% i 15–55%, natomiast dla TAF wartość ta wynosi około 9,1% [Uusitalo 2010].

Wyniki zaprezentowane powyżej potwierdzają także dane otrzymane w innych badaniach, w których ocenie poddano częstość występowania przekrwienia oka u chorych z jaskrą, którzy stosowali różnego rodzaju PGA. Zaobserwowano znaczną poprawę w stosunku do przekrwienia spojówkowego (zarówno gałki ocznej, jak i powieki) u chorych, u których dokonano zmiany preparatu z LAT (o stężeniu 0,005%, zawartością BAK: 0,02%) na TAF (o stężeniu 0,0015%, z niską zawartością BAK) [Wong 2018].

Należy podkreślić, że obecność konserwantu nie ma znaczenia z perspektywy badania klinicznego, natomiast długookresowe stosowanie leku sprawia, że może ona wiązać się z wieloma problemami. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi wynikającymi ze stosowania miejscowych preparatów przeciwjaskrowych są zaburzenia powierzchni oka i jego przekrwienie. Zwłaszcza występowanie przekrwienia oka bardzo często ma związek nie tylko z substancją czynną zawartą w kroplach do oczu, ale także z dodawanym do nich środkiem konserwującym [Lemij 2015]. Udowodniono, że wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowano u chorych na jaskrę leczonych produktami zawierającymi środek konserwujący w porównaniu do tych, u których zastosowano produkt bez konserwantów. Co więcej, toksyczność środków konserwujących została dobrze udokumentowana eksperymentalnie, podobnie jak brak toksyczności większości substancji czynnych bez konserwantów. Jest to szczególnie istotne w przypadku długookresowego stosowania tego rodzaju produktów ocznych [Baudouin 2010].

Przekrwienie oka, to nie jedyny problem obserwowany w populacji chorych stosujących preparaty okulistyczne. Odnotowuje się, że ich długookresowe stosowanie wywołuje zmiany na powierzchni oka, które ostatecznie powodują: uczucie dyskomfortu w oku, niestabilność filmu łzowego, zapalenie spojówek, zwłóknienie podspojówkowe, apoptozę nabłonkową, upośledzenie powierzchni rogówki. Preparaty te potencjalnie zwiększają ryzyko niepowodzenia ewentualnej operacji, jak również występowanie subklinicznego zapalenia, które opisano u chorych otrzymujących leczenie przeciwjaskrowe przez długi czas [Baudouin 2010].

Oprócz tego, że środki konserwujące są odpowiedzialne za dużą toksyczność, mogą także powodować miejscowe znieczulenie rogówki, które maskuje objawy choroby powierzchni oka, dlatego też można oczekiwać, że samo odnotowanie zdarzeń niepożądanych bez ich dokładnej analizy stwarza ryzyko pominięcia rozpoznania choroby powierzchni oka z możliwymi poważnymi konsekwencjami w przyszłości [Lemij 2015]. Nie należy lekceważyć

nawet łagodnych objawów, ponieważ mogą być one symptomami poważniejszych, potencjalnie groźnych reakcji [Baudouin 2010].

Dodatkowo, oprócz zaburzeń występujących w obrębie oka, związanych z przyjmowaniem produktów zawierających konserwanty, istotne jest także rozważenie ich wpływu na cały organizm, który często jest lekceważony. Nadmiar podanych kropli do oczu może dotrzeć do błony śluzowej jamy nosowo-gardłowej, skutkując znaczącym wchłanianiem ogólnoustrojowym, szczególnie w przypadku podania większej ilości preparatu niż wskazana jedna kropla. Jest to stosunkowo powszechne zjawisko spowodowane niewłaściwym stosowaniem kropli do oczu lub koniecznością stosowania więcej niż jednego preparatu okulistycznego (około 50% chorych jest leczona dwoma lub więcej lekami przeciwjaskrowymi, podawanymi do obu oczu). Zwłaszcza w takich przypadkach, efekt wchłaniania ogólnoustrojowego, bądź obecność konserwantu w drogach oskrzelowych często są bagatelizowane [Baudouin 2010].

W związku z powyższym wydaje się być zasadne zastosowanie zmiany terapii z tej zawierającej preparaty ze środkiem konserwującym na produkty od nich wolne. W wielu badaniach udowodniono, że zmiana kropli do oczu na preparaty bez konserwantów doprowadziła do zauważalnej poprawy miejscowej tolerancji, zmniejszenia podrażnienia, suchości oka, uczucia ciała obcego, niewyraźnego widzenia oraz sklejenia powiek, przy jednoczesnym zachowaniu dobrej kontroli ciśnienia śródgałkowego [Baudouin 2010]. W związku z powyższymi argumentami, EMA zaleca, aby unikać kropli do oczu zawierających środek konserwujący u chorych poddawanych długotrwałemu leczeniu okulistycznemu [Lemij 2015] oraz w populacji pediatrycznej, zwłaszcza u noworodków [EMEA 2009].

W przypadkach, gdy wymagane jest zastosowanie środków konserwujących, ich stężenie powinno być na minimalnym poziomie spójnym z zadowalającym efektem przeciwdrobnoustrojowym w każdym stosowanym preparacie. Dodatkowo istotne jest także zapewnienie dokładnego uzasadnienia wyboru środka konserwującego [EMEA 2009].

Należy podkreślić, że uczucie dyskomfortu związane z występowaniem zaburzeń występujących w obrębie oka podczas długotrwałego stosowania kropli może prowadzić do niewystarczającego stosowania się chorych do zaleceń, a tym samym pośrednio wpływać na skuteczność terapii, ponieważ chorzy nie będą stosowali przepisanych leków zgodnie z zalecanym schematem terapeutycznym z obawy przed uciążliwymi dolegliwościami, utrudniającymi codzienne funkcjonowanie. Wpływ zaburzeń powierzchni oka na jakość życia

chorych jest znaczący i w skrajnych przypadkach może prowadzić do trwałego uszkodzenia narządu wzroku.

4. Interwencja – tafluprost+tymolol

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący produktu złożonego tafluprost+tymolol na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Taptiqom® [ChPL Taptiqom®].

Produkt leczniczy Taptiqom® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 18 maja 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Santen Oy.

Produkt leczniczy Taptiqom® dostępny jest w postaci kropli do oczu. W 1 mililitrze roztworu znajduje się 15 µg tafluprostu i 5 mg tymololu w postaci tymololu maleinianu (każdy pojemnik jednodawkowy o pojemności 0,3 ml zawiera 4,5 µg tafluprostu i 1,5 mg tymololu).

Zgodnie z ChPL Taptiqom® produkt nie zawiera środków konserwujących [ChPL Taptiqom®].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 3.
Charakterystyka produktu leczniczego Taptiqom®

Kod ATC⁶	S01ED51, grupa farmakoterapeutyczna – leki stosowane w leczeniu jaskry i zwężające źrenicę, beta-adrenolityki.
Działanie leku	<p>Produkt leczniczy Taptiqom® jest stałym połączeniem dwóch substancji czynnych, tafluprostu i tymololu, które obniżają ciśnienie śródgałkowe dzięki synergistycznemu mechanizmowi działania. Ich łączne działanie zapewnia dodatkowe obniżenie ciśnienia śródgałkowego w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno.</p> <p>Tafluprost to fluorowany analog prostaglandyny F2α. Czynny biologicznie metabolit tafluprostu – wolny kwas tafluprostowy – to bardzo silny, wybiórczy agonista ludzkiego receptora prostaglandynowego FP. Badania farmakodynamiczne przeprowadzone na małpach wskazują, że tafluprost obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową.</p> <p>Tymololu maleinian jest nioselektywnym środkiem blokującym receptory adrenergiczne beta. Dokładny mechanizm działania tymololu maleinianu prowadzący do obniżenia ciśnienia śródgałkowego nie jest do końca znany. Badania z zastosowaniem fluoresceiny i tonografii wskazują, że mechanizm działania może być związany głównie ze zmniejszeniem produkcji cieczy wodnistej. W niektórych badaniach zaobserwowano także nieznaczne zwiększenie odpływu cieczy wodnistej.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Taptiqom® jest zarejestrowany we wskazaniu: obniżanie ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej

⁶klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Taptiqom® to jedna kropla podawana do worka spojówkowego oka/oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki produktu leczenie należy kontynuować, podając kolejną dawkę zgodnie z planem leczenia. Maksymalna dawka nie powinna przekraczać jednej kropli na dobę do oka (oczu) objętych procesem chorobowym.</p> <p>Produkt leczniczy Taptiqom® jest jałowym roztworem bez środka konserwującego, zapakowanym w jednodawkowy pojemnik, przeznaczony do jednorazowego użytku. Zawartość jednego pojemnika wystarcza do podania leku do obu oczu, a wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć natychmiast po użyciu.</p> <p><u>Stosowanie u chorych w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawki leku u chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Stosowanie u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności produktu leczniczego Taptiqom® u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania rozważanego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p><u>Stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności nerek i/lub wątroby</u></p> <p>Ze względu na brak badań dotyczących stosowania kropli do oczu z tafluprostem i tymololem u chorych z zaburzeniami pracy nerek i/lub wątroby zaleca się zachowanie ostrożności przy leczeniu tej grupy chorych produktem leczniczym Taptiqom®.</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 uciśnięcie kanalika nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na dwie minuty po podaniu leku. Może to prowadzić do zmniejszenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia skuteczności miejscowego działania stosowanego produktu.</p> <p>Jeśli stosuje się miejscowo do oczu więcej niż jeden produkt leczniczy, to każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.</p> <p>Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe. Można je założyć ponownie nie wcześniej niż po 15 minutach.</p> <p>Należy poinformować chorych o konieczności unikania kontaktu pojemnika produktu leczniczego z okiem i otaczającymi je strukturami, ponieważ może to spowodować uraz oka.</p> <p>Należy również poinformować chorych, iż niewłaściwe obchodzenie się z roztworami do oczu może doprowadzić do ich zanieczyszczenia bakteriami powodującymi zakażenia oczu. Stosowanie zanieczyszczonych roztworów może doprowadzić do poważnego uszkodzenia oka i w konsekwencji utraty wzroku.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępna w aptece po przepisaniu leku na receptę przez lekarza specjalistę.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Nie określono kompetencji niezbędnych do zastosowania produktu leczniczego Taptiqom®.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Przeciwwskazania</p> <p>Nie należy stosować produktu leczniczego w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Dodatkowo</p>

stosowanie produktu leczniczego Taptiqom® nie jest zalecane u chorych z: czynną chorobą dróg oddechowych (w tym astmą oskrzelową lub stwierdzoną w wywiadzie astmą oskrzelową), ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, w tym blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym stopnia drugiego lub trzeciego niekontrolowany za pomocą rozrusznika serca, objawową niewydolnością serca i wstrząsem kardiogenym.

W związku z obecnością w produkcie leczniczym Taptiqom® składnika blokującego receptory beta-adrenergiczne (tymolol) istnieje możliwość wystąpienia tych samych rodzajów działań niepożądanych ze strony układu krążenia i oddechowego oraz innych działań niepożądanych, które obserwuje się w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnoustrojowo.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Taptiqom® należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania go chorym z: chorobami układu krążenia, ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego, ze skłonnością do samoistnej hipoglikemii, niestabilną cukrzycą, z chorobami rogówki, zaburzeniami oddechowymi, nadczynnością tarczycy, ze stwierdzoną w wywiadzie atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergenów, chorym po zabiegach filtracyjnych. Należy także zwrócić szczególną uwagę na stosowanie produktu leczniczego u chorych, u których niezbędne jest zastosowanie znieczulenia do operacji chirurgicznej – w takim przypadku konieczne jest poinformowanie anestezjologa o tym, iż chory przyjmuje TYM.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować chorych o możliwości wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powiek i nasilenia zabarwienia tęczówki, co związane jest z leczeniem tafluprostem. Niektóre z tych zmian mogą mieć trwały charakter i mogą prowadzić do różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy leczone jest tylko jedno oko.

Zmiany w zabarwieniu tęczówki pojawiają się powoli i mogą pozostać niezauważone przez kilka miesięcy. Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u chorych o mieszanym kolorze tęczówek. Ryzyko trwałej różnobarwności oczu w przypadku jednostronnego leczenia jest oczywiste.

Istnieje możliwość wzrostu włosów w miejscach, w których roztwór tafluprostu wchodzi wielokrotnie w kontakt ze skórą.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu tafluprostu w leczeniu jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym lub wąskim kątem przesączania oraz jaskry wrodzonej. Doświadczenie w stosowaniu tafluprostu u chorych z bezsoczewkowatością oraz w leczeniu jaskry barwnikowej i torebkowej jest ograniczone.

Należy zachować ostrożność, stosując tafluprost u chorych z bezsoczewkowatością, bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki lub po wszczepieniu soczewki przedniokomorowej, oraz u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka rozwoju torbielowatego obrzęku płamki żółtej lub zapalenia tęczówki/błony naczyniowej oka.

W przypadku podania tymololu (składnika produktu leczniczego Taptiqom®) chorym już przyjmującym ogólnoustrojowy beta-adrenolityk może dojść do zwiększenia wpływu na ciśnienie śródgałkowe lub nasilenia znanych objawów ogólnoustrojowej blokady receptorów beta. Należy dokładnie obserwować reakcję na leczenie u takich chorych.

Interakcje z innymi produktami

Istnieje ryzyko działania synergistycznego prowadzącego do niedociśnienia i/lub znacznej bradykardii podczas stosowania roztworów beta-adrenolityków do oczu w skojarzeniu z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwartmicycznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatikomimetykami i guanetydyną. Doustne leki beta-adrenolityczne mogą nasilić nadciśnienie z efektu odbicia, jakie może nastąpić po odstawieniu klonidyny.

Podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i tymololem zgłaszano nasiloną ogólnoustrojową blokadę receptorów beta (np. zwolnienie akcji serca, depresję).

	<p>Opisywano sporadyczne przypadki rozszerzenia źrenic wynikające z jednoczesnego stosowania okulistycznych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).</p> <p>Wpływ na ciążę i laktację</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia produktem leczniczym Taptiqom®.</p> <p>Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Taptiqom® u kobiet w okresie ciąży. Produktu leczniczego Taptiqom® nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne (jeżeli nie ma innych dostępnych możliwości leczenia).</p> <p>Zarówno tafluprost jak i tymolol mogą wywierać szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży lub rozwój płodu/noworodka. Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby tymolol podawany w dawkach terapeutycznych w kroplach do oczu mógł być obecny w mleku w ilości wystarczającej do wywołania klinicznych objawów blokady receptorów beta u niemowlęcia.</p> <p>Nie wiadomo, czy tafluprost i/lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tafluprostu i/lub jego metabolitów do mleka. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby tafluprost podawany w dawkach terapeutycznych w kroplach do oczu mógł być obecny w mleku w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych u niemowlęcia.</p> <p>Jako środek ostrożności, nie zaleca się karmienia piersią, jeżeli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego Taptiqom®.</p> <p>Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Taptiqom® na płodność u ludzi.</p> <p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów</p> <p>Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Taptiqom® na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W razie wystąpienia działań niepożądanych, takich jak przejściowa utrata ostrości widzenia przy zakraplaniu produktu, chory nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn do momentu powrotu dobrego samopoczucia i ostrości widzenia.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Do głównych działań niepożądanych produktu leczniczego Taptiqom®, występujących „często” należą: świąd oczu (L29.8), podrażnienie oka (L24.9), ból oka (H57.1), przekrwienie spojówek/oka (H11.43), zmiany dotyczące rzęs (zwiększenie długości, grubości i liczby rzęs)*, uczucie obecności ciała obcego w oczach*, zmiana barwy rzęs (L67.1), nieostre widzenie (H53.8), światłowstręt (H53.1).</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Taptiqom® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

*dla wymienionych działań niepożądanych nie odnaleziono adekwatnych kodów ICD-10⁷ [ICD-10]

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Taptiqom® [ChPL Taptiqom®] oraz aktualnego wykazu leków refundowanych [Wykaz leków refundowanych]

⁷ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tafluprost+tymolol

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument opublikowany przez zagraniczne organizacje, opisujący aktualne rekomendacje dotyczące finansowania tafluprostu+tymololu w leczeniu dorosłych chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Tafluprost+tymolol	SMC	2015

Jedyna odnaleziona zagraniczna rekomendacja finansowa dla produktu leczniczego Taptiqom® jest pozytywna dla populacji dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, którzy w wystarczającym stopniu nie reagują na miejscową monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn i wymagają leczenia skojarzonego oraz którzy skorzystaliby z zastosowania kropli do oczu bez konserwantów. Jako argument wydania takiej rekomendacji SMC powołało się na fakt, iż koszty związane ze stosowaniem analizowanego produktu złożonego są niższe w porównaniu do zastosowania leczenia tafluprostem bez konserwantów i tymololem w postaci kropli do oczu podawanymi oddzielnie.

Szczegółową charakterystykę rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania tafluprostu+tymololu

Terapia	Organizacja ⁸ , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
Tafluprost+tymolol	SMC 2015	Pozytywna	<p>Rekomendacja: SMC rekomenduje finansowanie TAF+TYM w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, którzy nie reagują w wystarczającym stopniu na miejscową monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn i wymagają leczenia skojarzonego oraz którzy skorzystaliby z leczenia kroplami do oczu bez konserwantów.</p> <p>Finansowanie złożonego produktu leczniczego Taptiqom® (TAF+TYM) zostało ograniczone do chorych, u których udowodniono wrażliwość na konserwanty.</p> <p>Uzasadnienie: Wskazano, że stosowanie produktu złożonego (TAF+TYM) kosztuje mniej niż przyjmowanie terapii TAF PF i TYM w postaci kropli do oczu podawanych oddzielnie.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w celu obniżania podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

Lek (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Taflotan® (tafluprost)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019
Simbrinza® (brynzolamid+brymonidyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016
Ophtasiloxane® (Dimethicone)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013
Azarga® (brinzolamid+tymolol)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013a
Taflotan® (tafluprost)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2011

⁸ SMC, ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

⁹ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Lek (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Taflotan® (tafluprost)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2009
DuoTrav® (trawoprost+tymolol)	Uchwała Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2008

Odnaleziono 7 dokumentów wydanych przez AOTMiT, dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania. Cztery rekomendacje były negatywne, trzy pozytywne warunkowe.

Taflotan® (tafluprost) był trzykrotnie poddawany ocenie przez AOTMiT. W roku 2009 otrzymał negatywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT ze względu na brak danych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa. Dwa lata później, w roku 2011, produkt leczniczy Taflotan® (tafluprost) otrzymał pozytywne warunkowe Stanowisko Rady Konsultacyjnej która uznała produkt za wyróżniający się ze względu na brak konserwantów, które obecne są w pozostałych preparatach wykorzystywanych w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i zaleciła finansowanie produktu leczniczego Taflotan® (tafluprost) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych pod warunkiem znacznego obniżenia jego ceny. W 2019 roku Prezes AOTMiT udzielił pozytywnej rekomendacji dla produktu leczniczego Taflotan® (tafluprost) pod warunkiem włączenia wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej 214.0.

W 2016 roku Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dla produktu Simbrinza® (brynzolamid+brymonidyna) ze względu na brak dowodów wskazujących na wyższość produktu nad jego składowymi substancjami czynnymi stosowanymi oddzielnie oraz ze względu na wysoki koszt wspólny terapii ocenianym produktem. W roku 2013 negatywną rekomendację otrzymał produkt leczniczy Ophtalosiloxane® (Dimethicone). Powodem decyzji był brak dowodów na skuteczność produktu, brak jego rejestracji w Polsce oraz bardzo wąska grupa chorych, dla których Ophtalosiloxane® (Dimethicone) jest sprowadzany na drodze importu celowego (chorzy z keratopatią oczną, będącą m.in. skutkiem zaawansowanej jaskry). W tym samym roku została wydana negatywna rekomendacja dotycząca produktu Azarga® (brinzolamid+tymolol). W uzasadnieniu podano, że przyczyną odmowy jest obecność na rynku refundowanych preparatów o tym samym działaniu (zarówno w postaci preparatu skojarzonego, jak i poszczególnych substancji czynnych). W 2008 roku uchwałę warunkowo pozytywną Rada Konsultacyjna AOTMiT podjęła w stosunku do preparatu DuoTrav® (trawoprost+tymolol). Rada Konsultacyjna AOTMiT wskazała na przewagę stosowania leków złożonych (do których należy oceniany produkt) nad leczeniem skojarzonym i

zarekomendowała umieszczenie preparatu DuoTrav® (trawoprost+tymolol) na wykazie leków refundowanych pod warunkiem, że limit refundacyjny będzie niższy niż aktualnie przyjęty dla prostaglandyn i prostanoidów stosowanych w kroplach do oczu.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Taflotan® (tafluprost)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2019</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego</p>	<p>Rekomendacja: 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.</p> <p>Uzasadnienie: 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 produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej 214.0.</p> <p>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 postaci 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 statystycznie 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. <i>Ocular Surface Disease Index</i>) 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 porównywanymi technologiami, wnioskowanie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie należy traktować z ostrożnością.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>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.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że wskazane w analizie podstawowej wyniki charakteryzują się ograniczeniami ze względu na komparatory zawierające środki konserwujące.</p> <p>W analizie podstawowej wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek będzie wydawany chorym 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%.</p> <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, zatem według Agencji, lek powinien zostać zakwalifikowany do obecnie istniejącej grup limitowej 214.0 w której znajdują się wskazane w analizach komparatory.</p> <p>Ponadto, biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych analiz (w szczególności analizy klinicznej i wpływu na budżet wykazującej wzrost kosztów dla chorego), 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.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Simbrinza® (brynzolamid+brymonidyna)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2016</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego - Simbrinza (brynzolamid+brymonidyna), krople do oczu, zawiesina, 10 mg+2 mg/ml, 1 butelka z polietylenu o pojemności 8 ml zawierająca 5 ml roztworu, kod EAN¹⁰ 5909991142490, we wskazaniu obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (IOP) u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoeconomicznych uważa, że niezasadne jest objęcie refundacją leku Simbrinza na wnioskowanych warunkach.</p> <p>Nie odnaleziono dowodów klinicznych wskazujących na dodatkowy efekt zdrowotny leku Simbrinza w porównaniu ze stosowaniem niezależnie jego składników, tj. brynzolamidu i brymonidyny. Wyniki analizy klinicznej posiadają liczne ograniczenia, obejmujące m.in. brak wyników dla populacji chorych zgodnej z intencją leczenia (<i>intention to treat</i>) oraz niespójność z wynikami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego. Brak jest również porównania z innymi technologiami alternatywnymi, np. terapią skojarzoną brynzolamidu lub brymonidyny z inną substancją, np. dorzolamidem.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, iż włączenie do grupy limitowej 212.2 jest z perspektywy wspólnej droższe niż stosowanie leczenia oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny; będzie się wiązać z mniejszymi kosztami po stronie płatnika publicznego, ale dodatkowym kosztem po stronie chorego. Z obliczeń Agencji wynika, że stosowanie leku Simbrinza w miejsce terapii oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny generuje dodatkowe koszty dla chorego. Refundacja w ramach nowej grupy limitowej również generuje dodatkowy koszt ponoszony przez chorego. Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest brak wiarygodnych oszacowań</p>

¹⁰ EAN, ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy

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

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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>produkcje 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>
Taflotan® (tafluprost)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT, 2009	Negatywne	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego	<p>Stanowisko: Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie: Tafluprost jest lekiem z grupy prostaglandyn stosowanych w leczeniu jaskry, wyróżniającym się brakiem konserwantu (chlorek benzalkoniowy). U około 1/10 osób otrzymujących krople do oczu zawierające chlorek benzalkoniowy występują działania niepożądane uniemożliwiające kontynuację leczenia, których najprawdopodobniej można uniknąć stosując preparaty bez konserwantu. Jednakże, obecnie nie ma opublikowanych w recenzowanych czasopismach przekonujących badań efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tafluprostu. Wobec tego nie ma możliwości wiarygodnej oceny tej technologii medycznej pod kątem zasadności jej finansowania ze środków publicznych.</p>
DuoTrav® (trawoprost+tymolol)	Uchwała Rady Konsultacyjnej AOTMiT, 2008	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: obniżanie ciśnienia śródgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków β-adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn	<p>Rekomendacja: Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych z 30% odpłatnością leków złożonych stosowanych w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego zawierających prostaglandynę lub prostanoid znajdujący się obecnie na liście leków refundowanych i tymolol, przy założeniu, że limit refundacyjny będzie niższy niż limit obecnie przyjęty dla prostaglandyn i prostanoidów stosowanych w kroplach do oczu.</p> <p>Uzasadnienie: Produkty złożone stanowią użyteczną w praktyce klinicznej alternatywę dla leczenia skojarzonego beta-blokerem (tymololem) i analogiem prostaglandyny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej, a także w działaniach niepożądanych między preparatami złożonymi, a leczeniem skojarzonym. Ponadto po zastosowaniu leku złożonego zmniejszony jest efekt wyłukiwania, który występuje w przypadku</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>podawania więcej niż jednego leku do oka. Stosując preparat złożony, zmniejsza się częstość dawkowania, wprowadza się mniejszą ilość środków konserwujących i tym samym zapobiega się toksyczności wobec rogówki i spojówek. Wymienione korzyści uzasadniają finansowanie preparatów złożonych zawierających prostaglandynę lub prostanoid i tymolol ze środków publicznych.</p>

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

4.1.3. Produkty złożone w leczeniu jaskry

Zastosowanie monoterapii jako formy leczenia, może wiązać się z kilkoma ograniczeniami. W niektórych przypadkach terapia pojedynczym lekiem może z czasem tracić swoją skuteczność. Istnieją różne mechanizmy zaniku skuteczności środków monoterapeutycznych, jednym z nich może być postęp choroby. Utratę tę można rozwiązać za pomocą łącznego zastosowania różnych klas leków, które mają na celu zwalczanie choroby przy minimalnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Terapia skojarzona może również poprawić tolerancję na lek, ponieważ dwa związki mogą być stosowane poniżej ich indywidualnych dawek progowych. Termin „terapia złożona” odnosi się do wszystkich sposobów leczenia, rozumianych jako dodawanie jednego leku do drugiego. Można to osiągnąć przez stosowanie dwóch środków monoterapeutycznych jednocześnie, ale w osobnych dawkach (ang. *unfixed combination*) lub przyjmowanie ich w postaci gotowej do jednoczesnego dawkowania (ang. *fixed combination*).

W niniejszym opracowaniu termin "terapia skojarzona" odnosi się do leczenia polegającego na jednoczesnym podawaniu 2 oddzielnych produktów leczniczych, natomiast termin "terapia złożona" dotyczy leczenia z zastosowaniem gotowego produktu – preparatu złożonego, składającego się z 2 substancji [Balabathula 2013].

Głównym celem leczenia jaskry jest osiągnięcie kontroli nad podwyższonym IOP przy możliwie najmniejszych komplikacjach lub zdarzeniach niepożądanych związanych z zastosowaną terapią [Balabathula 2013]. Jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się wykorzystanie miejscowych produktów leczniczych obniżających ciśnienie śródgałkowe, jednak w wielu przypadkach, taka terapia nie jest wystarczająca do uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego i konieczne staje się zastosowanie więcej niż jednego preparatu [Khouri 2007]. Według badań, monoterapia nie pozwala na kontrolę IOP w czasie pierwszych 2 lat leczenia jaskry, nawet u 50% chorych w USA. Dodatkowo, około 40% chorych rasy kaukaskiej (i około 45% Afroamerykanów) wymaga przyjmowania więcej niż jednego produktu leczniczego aby osiągnąć 20% redukcję IOP [Khouri 2007]. Zdarza się także, że wraz z czasem trwania monoterapii, jej skuteczność zaczyna się obniżać. Takiej sytuacji można zapobiec poprzez zastosowanie skojarzenia różnych klas leków, które mają na celu wywołanie działania na różne elementy lub ścieżki rozwoju choroby. Oprócz powyższego faktu, terapia złożona z więcej niż jednego produktu leczniczego może charakteryzować się także wyższą tolerancją w stosunku do monoterapii, z uwagą na fakt, iż dwie substancje można wówczas

przyjmować w dawkach znajdujących się poniżej odpowiadającym im indywidualnym dawkom progowym [Balabathula 2013].

Wraz ze wzrostem skomplikowania zaproponowanego schematu leczenia obniżony zostaje stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorego. Nieodpowiednie zastosowanie się do wskazań znacznie zmniejsza skuteczność przyjmowanej terapii, często prowadzi do zaostrzenia lub niedostatecznego wyleczenia problemów zdrowotnych [Lerner 2019, Babić 2015] oraz zwiększenia kosztów opieki zdrowotnej [Babić 2015]. W przypadku leczenia wieloma lekami należy zwrócić szczególną uwagę na bezpieczeństwo stosowanej terapii. Występowanie zdarzeń niepożądanych wpływa negatywnie na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorego [Lerner 2019]. Co więcej, błędy popełniane w dozowaniu produktów leczniczych zwiększają się, a skuteczność działania drugiego leku jest oceniana jako gorsza w stosunku do pierwszego [Higginbotham 2009]. Badania wskazują, że 50% chorych na jaskrę (inne dane mówią nawet o 80% chorych [Balabathula 2013]) ma problem z zachowaniem prawidłowych instrukcji podawania poszczególnych produktów leczniczych. Związane jest to z wygodą stosowania dobranego schematu leczenia, będącą ważnym czynnikiem wpływającym na przestrzeganie zaleceń przez chorego [Babić 2015].

Istnieje kilka czynników, które wpływają na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorego oraz chęć długookresowego stosowania wyznaczonej terapii. Obejmują one:

- wiek chorego i związane z nim zapominanie lub brak możliwości samodzielnego przyjęcia dawki preparatu;
 - konieczność częstego podawania poszczególnych kropli do oczu;
 - skomplikowany schemat leczenia, w tym duża ilość stosowanych preparatów (w jednym z badań wykazano, że większość chorych wyraziła chęć uproszczenia stosowanej terapii, poprzez rozpoczęcie stosowania preparatów złożonych);
 - koszty terapii ponoszone przez chorego (ma to szczególne znaczenie w przypadku osób starszych lub niepełnosprawnych – według jednego z badań pominięcie dawki leku lub brak realizacji recepty zgodnie z zaleceniami lekarza dotyczy 13% chorych w podeszłym wieku i 29% chorych z niepełnosprawnością);
 - brak tolerancji w stosunku do stosowanego leczenia (zwłaszcza w przypadku przyjmowania wielu produktów leczniczych z konserwantami, które mogą podrażniać spojówkę) [Higginbotham 2009].
-

W związku z powyższym, należy wnioskować, że rozwiązaniem powyżej wymienionych problemów, jest zastosowanie leczenia jaskry z wykorzystaniem produktów złożonych [Higginbotham 2009]. W jednym z badań zaobserwowano, iż zamiana schematu leczenia z kilku skojarzonych produktów leczniczych na preparat złożony przyczyniła się do większej satysfakcji chorych z terapii oraz chęci jej kontynuowania przez prawie 90% chorych [Wierzbowska 2010].

Stosowanie preparatów złożonych wiąże się z przyjmowaniem mniejszej ilości kropeł do oczu dziennie z mniejszej liczby pojemników lekowych. Oprócz faktu łatwiejszego przeprowadzania terapii przez chorego niezwykle istotny jest także fakt, iż jest to związane z mniejszą ekspozycją powierzchni oka na zawarte w kroplach do oczu środki konserwujące. Dzięki temu obserwowana jest mniejsza ogólna toksyczność terapii oraz potencjalnie lepsze efekty dalszego leczenia [Khouri 2007], np. brak negatywnego wpływu na fizjologię spojówki [Higginbotham 2009], korzystniejszy wynik związany z zastosowaniem zabiegów okulistycznych [Khouri 2007], a także skrócenie czasu rekonwalescencji po ich przeprowadzeniu [Farmacja Praktyczna 2018].

Za zastosowaniem złożonych preparatów do leczenia jaskry przemawiają także obniżone koszty zastosowania tego rodzaju terapii względem konieczności zakupu kilku produktów leczniczych oddzielnie [Khouri 2007].

Niezwykle istotnym pozytywnym aspektem stosowania terapii wykorzystującej produkty złożone względem skojarzonego leczenia polegającego na podawaniu osobnych kropli do oczu, jest fakt zminimalizowania lub całkowitego wyeliminowania efektu wymywania jednego produktu przez drugi. Taka sytuacja jest spowodowana zbyt szybkim podawaniem jednego preparatu bezpośrednio po drugim, bez zachowania zalecanych 5 minut przerwy. Brak zastosowania się do tej reguły powoduje nieoptymalne wchłanianie każdego z aplikowanych preparatów, a przez to niższą skuteczność leczenia [Khouri 2007]. Badania sugerują, iż znaczna część chorych przyjmujących wiele kropli do oczu (22% populacji) czeka mniej niż 3 minuty przed podaniem dawki drugiego produktu leczniczego [Higginbotham 2010].

Oprócz powyżej przedstawionych zalet stosowania terapii z wykorzystaniem preparatów złożonych istnieje także kilka niedogodności z nią związanych m.in. brak możliwości miareczkowania lub podzielenia dawki podawanego produktu [Khouri 2007]. Dany preparat złożony może zawierać zbyt dużą lub zbyt małą dawkę określonej substancji aktywnej dla konkretnego chorego. Podanie pewnego rodzaju substancji o danej porze dnia wiąże się

z większą lub mniejszą skutecznością jej działania (podanie analogu prostaglandyn rano może nie przynosić zamierzonych wyników leczenia, ponieważ jak zauważono, aplikacja dawki wieczorem ma większy wpływ na obserwowane IOP, w przeciwieństwie do beta-blokerów, których wyższą skuteczność obserwowano przy dawkowaniu porannym) [Babić 2015].

Jako, że w skład produktu złożonego wchodzi więcej niż jedna substancja aktywna, określenie indywidualnej skuteczności terapeutycznej jego poszczególnych składników, nie jest możliwe [Wierzbowska 2010] w skutek czego dla części chorych stosowanie terapii złożonej może okazać się niepotrzebne i zbyt agresywne – możliwe, że zastosowanie monoterapii byłoby w tym przypadku wystarczające [Khouri 2007]. W związku z powyższym, stosowanie preparatów złożonych nie jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu [Babić 2015].

Oprócz powyżej wymienionych ograniczeń, na uwagę zasługuje także fakt, iż w składzie preparatów złożonych stosowanych w leczeniu jaskry, bardzo często występuje nieselektywny beta-bloker. W konsekwencji uniemożliwione jest stosowanie tego typu produktów u chorych z astmą oraz blokiem serca II i III stopnia [Wierzbowska 2010].

Podawanie produktu złożonego zapewnia obniżenie IOP z większą skutecznością, niż w przypadku stosowania któregośkolwiek ze składników preparatu w monoterapii i nie gorszą skutecznością, niż w przypadku skojarzonego podawania substancji czynnych osobno [Higginbotham 2009]. Ich wysoką skuteczność potwierdzają dane z badań dotyczących działania preparatów złożonych przeprowadzonych w warunkach praktyki klinicznej, które sugerują, iż charakteryzują się one wyższą skutecznością niż leczenie skojarzone tych samych substancji aktywnych. Istnieje kilka wyjaśnień takiego stanu rzeczy. Jednym z nich jest fakt, iż, jak wspomniano powyżej, chorzy rzadko kiedy stosują się dokładnie do zaleceń dotyczących idealnego przyjmowania terapii. Czas odczekany przed podaniem drugiego produktu leczniczego może być zbyt krótki, w związku z czym następuje wymycie pierwszej podanej kropli przez drugą. W przypadku zastosowania preparatu złożonego unika się powyżej opisaną sytuację i dodatkowo umożliwia się zwiększenie filmu łzowego oraz skuteczności działania poszczególnych substancji czynnych [Khouri 2007].

Pomimo znanych ograniczeń wynikających z zastosowania preparatów złożonych w leczeniu jaskry, z powodu faktu, iż ich stosowanie pozwala na uproszczenie schematu leczenia, zalety przeważają nad wadami [Balabathula 2013, Higginbotham 2010]. Zastosowanie nowoczesnej terapii preparatami złożonymi pozwala na zmniejszenie obciążenia jakie wywiera na życie chorego leczenie jaskry [Khouri 2007]. W związku z powyższym, produkty złożone powinny

mieć pierwszeństwo przed skojarzonym zastosowaniem dwóch osobnych produktów leczniczych [Okulistyka 2017]. Jednakże dokonanie wyboru ostatecznej, najlepszej dla danego chorego formy leczenia jaskry pozostaje w gestii lekarza, który musi dokonać zindywidualizowanej oceny, porównując wygodę stosowania produktów złożonych z ich ograniczeniami dla poszczególnych chorych [Khouri 2007].

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

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

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

Laseroterapia może stanowić leczenie pierwszego wyboru, jednak tylko w przypadku choroby o wysokim stopniu zaawansowania, z bardzo wysokim ciśnieniem śródgałkowym oraz w sytuacji, kiedy przewiduje się, że chory nie będzie stosował się do zaleceń terapeutycznych. Laseroterapia jest wskazywana w wytycznych jako alternatywa tylko w przypadku farmakoterapii z zastosowaniem dodatkowych leków przeciwjaskrowych (w przypadku nieskuteczności terapii skojarzonej/złożonej). Na tej podstawie można wnioskować, iż laseroterapia nie stanowi komparatora dla terapii preparatem złożonym tafluprost+tymolol.

W ramach farmakoterapii wytyczne dopuszczają zastosowanie w monoterapii w pierwszej kolejności grupy leków takich jak:

- prostaglandyny/prostamidy (tafluprost, latanoprost, bimatoprost lub trawoprost);
-

- beta-blokery (np. tymolol);
- alfa2-agoniści (np. brymonidyna);
- inhibitory anhidrazy węglanowej (np. brynzolamid, dorzolamid).

Jeżeli lek pierwszego wyboru nie działa bądź jest źle tolerowany należy zmienić go na inny. W przypadku, gdy drugi jest dobrze tolerowany i obniża IOP, ale nie pozwala osiągnąć docelowych wartości IOP zalecane jest skojarzenie go z lekiem o innym mechanizmie działania. Wytyczne jednoznacznie wskazują, że preferowane są produkty złożone zamiast zakraplania dwóch różnych produktów leczniczych jednocześnie.

Obecnie wszystkie produkty złożone zarejestrowane w analizowanym wskazaniu zawierają beta-bloker (tymolol) w skojarzeniu z prostaglandyną/prostamidem (BIM+TYM, LAT+TYM, TRAW+TYM), anhidrazą węglanową (DOR+TYM) i beta2-agonistą (BRYM+TYM).

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

Biorąc pod uwagę dane przedstawione w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, stwierdzono, że komparatorami dla produktu złożonego Taptiqom® (TAF+TYM) w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną i refundowanymi w Polsce, są inne leki złożone zawierające prostaglandynę/prostamid i tymolol, tj.:

- **latanoprost+tymolol;**
- **trawoprost+tymolol;**
- **bimatoprost+tymolol.**

5.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji wskazanych jako komparatory dla produktu leczniczego Taptiqom® w analizowanym wskazaniu, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce.

Tabela 6.

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

Komparator	Latacom® (latanoprost+tymolol)	Duo Trav® (trawoprost+tymolol)	Bimaroz Duo® (bimatoprost+tymolol)
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, leki blokujące receptory β -adrenergiczne - tymolol, produkty złożone Kod ATC: S01E D51	Grupa farmakoterapeutyczna: leki okulistyczne: preparaty przeciwjaskrowe i miotyki Kod ATC: S01ED51	Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty oftalmologiczne – leki β -adrenolityczne Kod ATC: S01ED51
Data dopuszczenia do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu: 21 czerwca 2011 r. Podmiot odpowiedzialny: Adamed Sp. z o.o.	Data dopuszczenia do obrotu: 24 kwietnia 2006 r. Podmiot odpowiedzialny: Alcon Laboratories (UK) Ltd.	Data dopuszczenia do obrotu: 3 lipca 2018 r. Podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.
Działanie leku	<p>Produkt leczniczy Latacom® zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz tymololu maleinian. Obydwie substancje obniżają ciśnienie śródgałkowe (IOP) w wyniku różnych mechanizmów działania, a ich wspólne podanie prowadzi do większego obniżenia IOP, w porównaniu do działania każdej substancji osobno.</p> <p>Latanoprost, analog prostaglandyny F2α jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, który prowadzi do obniżenia IOP poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Główny mechanizm działania to zwiększenie przepływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu przez siateczkę beleczkową). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję cieczy wodnistej, barierę krew-ciecz wodnista, jak również na śródgałkowe krążenie krwi.</p> <p>Tymolol jest nieselektywnym β-adrenolitykiem, działającym na receptory</p>	<p>Produkt leczniczy DuoTrav® zawiera dwie substancje czynne: trawoprost i maleinian tymololu. Te dwa składniki zmniejszają ciśnienie śródgałkowe poprzez uzupełniające się mechanizmy działania, dzięki czemu połączone efekty obu leków powodują dodatkowe zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego w porównaniu z leczeniem każdym z nich stosowanym osobno.</p> <p>Trawoprost, analog prostaglandyny F2α, jest pełnym agonistą o dużej wybiórczości i powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP. Zmniejsza on ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej przez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i szlakiem naczyniówkowo-twardówkowym. U człowieka, obniżenie ciśnienia śródgałkowego rozpoczyna się po około 2 godzinach od zakroplenia, a najsilniejsze działanie występuje po 12 godzinach. Znaczące obniżenie ciśnienia śródgałkowego może</p>	<p>Produkt leczniczy Bimaroz Duo® składa się z dwóch substancji czynnych: bimatoprostu i maleinianu tymololu. Te dwa składniki obniżają podwyższone ciśnienie śródgałkowe w wyniku komplementarnych mechanizmów działania, a ich skojarzone działanie prowadzi do dodatkowego obniżenia ciśnienia śródgałkowego w porównaniu z każdym z tych leków osobno. Produkt leczniczy Bimaroz Duo® charakteryzuje się szybkim początkiem działania.</p> <p>Bimatoprost jest silnie działającą substancją czynną obniżającą ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny F2α (PGF2α), który nie działa poprzez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn.</p> <p>Bimatoprost wykazuje niektóre spośród działań niedawno odkrytych substancji otrzymywanych poprzez biosyntezę, zwanych prostamidami. Jednak dotychczas nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów. Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie</p>

Komparator	Latacom® (latanoprost+tymolol)	Duo Trav® (trawoprost+tymolol)	Bimaroz Duo® (bimatoprost+tymolol)
	<p>adrenergiczne β_1 oraz β_2, nie posiadającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani nieswoistego działania błonowego. Nie działa bezpośrednio hamująco na czynność mięśnia sercowego. Tymolol obniża IOP poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym. Nie jest do końca jasny dokładny mechanizm działania leku, ale prawdopodobne jest jego działanie hamujące wytwarzanie cyklicznego AMP. Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz wodnista dla białek osocza.</p>	<p>utrzymywać się przez okres ponad 24 godzin od podania pojedynczej dawki.</p> <p>Tymolol jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na serce i działania stabilizującego błony komórkowe. Badania tonograficzne i fluorofotometryczne prowadzone u człowieka wskazują, że główne działanie tymololu jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej oraz niewielkim zwiększeniem jej odpływu.</p>	<p>śródgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i nasilaniu odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową.</p> <p>Tymolol jest środkiem nieselektywnie blokującym receptory adrenergiczne β_1 i β_2, który nie wykazuje znaczącej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania depresyjnego na kurczliwość mięśnia sercowego ani działania miejscowo znieczulającego (stabilizującego błony). Tymolol obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej oka. Dokładny mechanizm działania nie jest jednoznacznie określony, ale prawdopodobne jest hamowanie nasilonej syntezy cyklicznego AMP wywołanej przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Latacom® jest wskazany do obniżenia ciśnienia śródgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem oraz podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym, u których reakcja na miejscowo stosowane leki β-adrenolityczne lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.</p>	<p>Produkt leczniczy Duo Trav® jest wskazany do obniżania ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków beta-adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn.</p>	<p>Produkt leczniczy Bimaroz Duo® jest wskazany do obniżania ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie następuje dostateczna reakcja na stosowane miejscowo leki blokujące receptory beta-adrenergiczne lub analogi prostaglandyn.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><i>Dawkowanie</i></p> <p><u>Dawkowanie u osób dorosłych (w tym u chorych w podeszłym wieku):</u></p> <p>Zalecane jest podawanie 1 kropli do chorego oka lub oczu raz na dobę. W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy przekraczać zalecanej dawki – 1 kropla raz na dobę do chorego oka lub oczu.</p>	<p><i>Dawkowanie</i></p> <p><u>Dawkowanie u osób dorosłych (w tym u chorych w podeszłym wieku):</u></p> <p>Zalecana dawka to jedna kropla produktu leczniczego DuoTrav®, zakraplana raz na dobę, rano lub wieczorem, do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Produkt powinien być podawany każdego dnia o tej samej porze. W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować podając</p>	<p><i>Dawkowanie</i></p> <p><u>Dawkowanie u osób dorosłych (w tym u chorych w podeszłym wieku):</u></p> <p>Zalecana dawka to jedna kropla produktu leczniczego Bimaroz Duo® do zmienionego chorobowo oka (oczu) raz na dobę, wkraplana rano lub wieczorem.</p> <p>Istniejące dane literaturowe dotyczące bimatoprostu z tymololem wskazują, że podawanie wieczorem może być bardziej</p>

Komparator	Latacom® (latanoprost+tymolol)	Duo Trav® (trawoprost+tymolol)	Bimaroz Duo® (bimatoprost+tymolol)
	<p><u>Dawkowanie u dzieci i młodzieży:</u> Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.</p> <p><i>Sposób podawania</i> Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem produktu i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem. Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem. Zablokowanie przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty powoduje ograniczenie ogólnoustrojowego wchłaniania leku. Może to prowadzić do złagodzenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększać aktywność miejscową produktu leczniczego.</p>	<p>następną planową dawkę. Nie przekraczać dawki jednej kropli do chorego oka (oczu) na dobę.</p> <p><i>Specjalne populacje chorych</i> <u>Zaburzenia czynności wątroby i nerek oraz dzieci i młodzieży:</u> Brak dostępnych danych. <i>Sposób podawania</i> Do stosowania do oczu. Chory powinien odkręcić i zdjąć z butelki zakrętkę ochronną bezpośrednio przez użyciem produktu. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu zawartego w butelce, należy zwrócić uwagę by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek na 2 minuty ogranicza układowe wchłanianie produktu. Takie postępowanie może zmniejszyć ogólnoustrojowe działania niepożądane i zwiększyć działanie miejscowe produktu leczniczego. Jeżeli chory stosuje więcej niż jeden lek do oczu, to każdy z leków należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy. W przypadku zamiany innego leku przeciwjaskrowego na produkt leczniczy Duo Trav®, należy odstawić wcześniej stosowany lek przeciwjaskrowy, a stosowanie produktu leczniczego Duo Trav® rozpocząć następnego dnia. Chorych należy informować o konieczności zdejmowania miękkich soczewek</p>	<p>skuteczne w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego niż podawanie rano. Jednakże należy zwrócić uwagę na prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń, gdy rozpatruje się dawkowanie poranne lub wieczorne. W razie pominięcia dawki leczenie należy kontynuować, podając kolejną dawkę zgodnie z planem leczenia. Dawka nie powinna przekraczać jednej kropli na dobę do zmienionego chorobowo oka (oczu)</p> <p><i>Specjalne populacje chorych</i> <u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby oraz dzieci i młodzieży:</u> Dane nie są dostępne. <i>Sposób podawania</i> Jeśli konieczne jest stosowanie więcej niż jednego okulistycznego produktu leczniczego działającego miejscowo, każdy z nich należy podawać w co najmniej 5-minutowym odstępie. Zastosowanie uciśnięcia dróg łzowych lub zamknięcia powiek na 2 minuty powoduje zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego. Może to doprowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia działania miejscowego.</p>

Komparator	Latacom® (latanoprost+tymolol)	Duo Trav® (trawoprost+tymolol)	Bimaroz Duo® (bimatoprost+tymolol)
		kontaktowych przed podaniem produktu leczniczego DuoTrav® i odczekania 15 minut po zakropleniu do ich ponownego założenia.	
Działania niepożądane¹¹	Do głównych działań niepożądanych należą: zwiększenie pigmentacji tęczówki*, podrażnienie oczu* (w tym uczucie kłucia, pieczenia i swędzenia), ból oczu (H57.1).	Do głównych działań niepożądanych należą: przekrwienie oka (H11.4), punkcikowate zapalenie rogówki (H16.1), ból oka (H57.1), zaburzenia widzenia (H53.9), niewyraźne widzenie (H53.8), suchość oka (H04.1), świąd oka (L29.8), dyskomfort w oku*, podrażnienie oka (L24.9).	Do głównych działań niepożądanych należą: przekrwienie spojówek (H11.43), punkcikowe zapalenie rogówki (H16.1), nadżerka rogówki*, uczucie pieczenia w oku*, podrażnienie spojówek (L24.9), świąd oka (L29.8), kłujący ból w oku*, uczucie obecności ciała obcego*, suchość oka (H04.1), rumień powieki (H01.1), ból oka (H57.1), światłowstręt (H53.1), wydzielina z oka*, zaburzenia widzenia (H53.9), świąd powieki (L29.8), pogorszenie ostrości widzenia (H53.8), zapalenie powiek (H01.9), obrzęk powiek (H02.84), podrażnienie oka (L24.9), zwiększone łzawienie (H04.8), nadmierny porost rzęs*, nieżyt nosa (J31.0), pigmentacja skóry powiek*, nadmierne owłosienie*, nadmierna pigmentacja skóry (wokół oczu)*, ból głowy (R51), zawroty głowy (R42).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	W ramach wykazu A i wykazu D. Zakres wskazań objętych refundacją: jaskra. Poziom odpłatności: ryczałt.	W ramach wykazu A i wykazu D. Zakres wskazań objętych refundacją: jaskra Poziom odpłatności: ryczałt.	W ramach wykazu A i wykazu D. Zakres wskazań objętych refundacją: jaskra Poziom odpłatności: ryczałt

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Latacom®, ChPL Duo Trav®, ChPL Bimaroz Duo® oraz Obwieszczenia MZ na dzień 1 marca 2020 r.

5.2. Środki konserwujące zawarte w produktach stosowanych w leczeniu jaskry

Stosowane miejscowo do oka leki są najczęściej wybieranymi sposobami leczenia chorób okulistycznych, w tym jaskry. Do kropli do oczu dodawane są środki konserwujące, których celem jest ograniczenie rozwoju bakterii i grzybów, a co za tym idzie ochrona produktu leczniczego przed zanieczyszczeniem mikroorganizmami [Tessler 2011].

W przypadku schorzeń przewlekłych, takich jak jaskra, leczenie może trwać od momentu postawienia diagnozy do końca życia chorego. Dla leków będących analogami prostaglandyn aktualnie najczęściej stosowane środki konserwujące to:

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

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

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

powierzchni oka, u pozostałych chorych ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest relatywnie niewielkie [*Tessler 2011*].

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

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

W przypadku przyjmowania leczenia skojarzonego jaskry z zastosowaniem 2 lub więcej produktów leczniczych efekt związany z toksycznością środków konserwujących ulega wzmocnieniu, zwłaszcza, jeżeli istnieje konieczność podjęcia długotrwałej terapii. W przypadku przyjmowania kropli do oczu zawierających BAK ma to szczególne znaczenie, ze względu na jego właściwości (jego toksyczne działanie związane jest z efektem kumulacji dawki). Wraz z częstością i długością trwania terapii preparatem zawierającym BAK, u chorego będą pojawiać się opóźnione w czasie zaburzenia i podrażnienia powierzchni oka (rogówki i spojówki) oraz filmu łzowego. Najczęstsze z nich to: zaczerwienienie, łzawienie, pieczenie, świąd, uczucie obecności ciała obcego w oku, ból oraz dyskomfort. Dodatkowo wiadomo, że długookresowa ekspozycja na środki konserwujące obecne w kroplach do oczu jest związana z występowaniem przewlekłe objawów zespołu suchego oka. Powyżej wymienione kwestie powodują osłabienie naturalnych mechanizmów naprawczych oka i w konsekwencji u tych chorych obserwowana jest dłuższa rekonwalescencja po przeprowadzonych zabiegach okulistycznych [*Farmacja Praktyczna 2018*].

W związku z powyższym należy stwierdzić, iż przyjmowanie preparatów złożonych jest związane z poprawą bezpieczeństwa stosowania terapii u chorego. Wynika to z faktu, iż w przeciwieństwie do leczenia skojarzonego kilkoma produktami leczniczymi jednocześnie, spowoduje ono, że ogólna dzienna ekspozycja chorego na środki konserwujące będzie zmniejszona [Higginbotham 2010]. W przypadku produktu leczniczego Taptiqom® wskazane powyżej problemy nie występują, gdyż jest to lek, który nie zawiera środków konserwujących.

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

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

U większości osób ciśnienie śródgałkowe mieści się w przedziale pomiędzy 9 a 21 mmHg, przyjmuje się, że średnia wartość ciśnienia śródgałkowego w populacji wynosi 16 ± 3 mmHg, przy czym im starszy wiek, tym większe wychylenia w stronę wyższych wartości. Duże znaczenie ma zjawisko dobowych wahań ciśnienia. U osób zdrowych różnice w wartościach ciśnienia śródgałkowego mierzonego o różnych porach nie przekraczają zwykle 2-4 mmHg. U chorych na jaskrę wahania w wartości ciśnienia mogą wynosić nawet powyżej 10 mmHg. Jednym z celów stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe jest dążenie do jak najniższej wartości wahań ciśnienia w ciągu doby [Kraśńska 2010].

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

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

Ciśnienie śródgałkowe ocenia się przy pomocy tonometrii. Standardową metodą badania ciśnienia śródgałkowego stosowaną w okulistyce jest tonometria aplanacyjna Goldmanna. Opiera się ona na zasadzie mówiącej, że ciśnienie panujące we wnętrzu kuli jest równe ilorazowi siły potrzebnej do jej spłaszczenia i powierzchni spłaszczenia. Istnieje wiele rodzajów tonometrów, najczęściej stosowane to tonometr Goldmanna i tonometr bezkontaktowy typu „air puff” [PTO 2017].

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

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

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

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

Zasadniczym celem leczenia jaskry jest jak najdłuższe utrzymanie funkcji widzenia, a co za tym idzie utrzymanie satysfakcjonującej chorego jakości życia. Zarówno diagnoza informująca o obecności przewlekłej, prowadzącej do utraty wzroku choroby, jak i konieczność dożywotniego leczenia wywierają znaczący, negatywny wpływ na ocenę jakości życia chorego. Istnieje wiele skali stworzonych w celu oceny jakości życia osób chorych na jaskrę. Można do nich zaliczyć np. WHOQOL-100, WHO-BREF, SF-36, EQ-5D [Quaranta 2016].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [Wytyczne AOTMiT]*, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań]* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0 [Higgins 2019].

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

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

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

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

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego.

W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

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

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Etap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na jaskrę z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie oczne, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego. Do analizy będą również włączane badania dotyczące chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania, u których stwierdza się normalne ciśnienie śródgałkowe (NTG).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Interwencja	Produkt złożony tafluprost+tymolol w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL Taptiqom® Do analizy włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania produktu z i bez konserwantu.	Niezgodna z kryteriami włączenia
Komparatory¹²	Refundowane w Polsce produkty złożone zawierające prostaglandynę/prostamid i tymolol: <ul style="list-style-type: none"> • latanoprost+tymolol; • trawoprost+tymolol; • bimatoprost+tymolol. 	Niezgodne z kryteriami włączenia, np. prostaglandyna/prostamid stosowane w skojarzeniu z tymololem (jako 2 oddzielnie zakraplane produkty)
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe; • zdarzenia i działania niepożądane; • stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych 	Niezgodne z kryteriami włączenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz)	Niezgodne z kryteriami włączenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski
Publikacje pełnotekstowe	Abstrakty konferencyjne	
Etap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

¹² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe; • odpowiedź na leczenie; • zdarzenia i działania niepożądane; • stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹³ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLWmiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków.

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

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla produktu złożonego tafluprost+tymolol stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne jest badanie randomizowane, w którym analizowaną interwencję porównano bezpośrednio z produktem złożonym latanoprost+tymolol – badanie *Suzuki 2018*.

Badanie to najprawdopodobniej będzie mogło stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

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

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Taptiqom® (tafluprost+tymolol) w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Taptiqom® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012].

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

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Taptiqom® (tafluprost+tymolol) w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego u dorosłych chorych z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem śródgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

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

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

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

9. Załączniki

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

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

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

10. Spis tabel

Tabela 1. Czynniki podnoszące ryzyko zachorowania na jaskrę pierwotną otwartego kąta	16
Tabela 2. Wytyczne kliniczne polskich i zagranicznych organizacji.....	29
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Taptiqom®	52
Tabela 4. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania tafluprostu+tymololu	57
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	60
Tabela 6. Charakterystyka substancji czynnych wskazanych jako komparatory dla produktu leczniczego Taptiqom® w analizowanym wskazaniu (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomem odpłatności)	74
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	86
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	91

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Jaskra z otwartym kątem przesączania	15
Rysunek 2. Postępowanie diagnostyczne w jaskrze otwartego kąta.....	19

12. Bibliografia

Odwołanie	Referencje
AAO 2018	Boyd K., McKinney J.K., <i>What is ocular hypertension? American Academy of Ophthalmology</i> , 2018, https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-ocular-hypertension (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Babić 2015	Babić N., <i>Fixed Combinations of Glaucoma Medications</i> , Srp Arh Celok Lek 2015, 143 (9-10)
Balabathula 2013	Balabathula P., Janagam D.R., Vuppala P.K., <i>Combination Therapy in Glaucoma Treatment</i> , Clin Exp Pharmacol 2013, 3, 3: 129
Baudouin 2010	Baudouin C., Labbé A., Liang H. i in., <i>Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly</i> , Progress in Retinal and Eye Research 2010, 29: 312-334
ChPL Bimaroz Duo®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimaroz Duo®</i> , http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Bimaroz_Duo_krople_ocz_roztw_0_3_mg_5_mg_ml_24801.pdf (data dostępu: 21.01.2020 r.)
ChPL Duo Trav®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Duo Trav®</i> , http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_DuoTrav.pdf (data dostępu: 21.01.2020 r.)
ChPL Latacom®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Latacom®</i> , http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Latacom_krople.pdf (data dostępu: 21.01.2020 r.)
ChPL Taptiqom®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Taptiqom®</i>
Dahl 2018	<i>Glaucoma</i> , https://www.medicinenet.com/glaucoma/article.htm#glaucoma_facts (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Day 2005	Day D.G., Sharpe E.D., Atkinson M.J. i in., <i>The clinical validity of the treatment satisfaction survey for intraocular pressure in ocular hypertensive and glaucoma patients</i> , Eye 2006, 20: 583-590
EGS 2014	Mulak M., <i>Podstawy diagnostyki i leczenia jaskry według czwartej edycji zaleceń Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego</i> , Ophtha Therapy 2014, 1, 3 (3):177-182
EMA 2009	European Medicines Agency, <i>EMA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use</i> , 2009
Farmacja praktyczna 2018	Iwanejko M., <i>Leczenie jaskry – nowe możliwości terapeutyczne</i> , Farmacja Praktyczna 2018, Nr 1-2 (108): 36-39
Freeman 2009	Freeman P.D., Kahook M.Y., <i>Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives</i> , Expert Rev. Ophthalmol. 2009, 4 (1): 59-64
Fryczkowski 2016	Fryczkowski P., <i>Problemy oczne w wieku starszym. Część 1 – Jaskra</i> , Okulistyka po Dyplomie, 2016, 3, https://podyplomie.pl/okulistyka/22352,problemy-oczne-w-wieku-starszym-czesc-1-jaskra?page=5 (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Grzybowski 2018	Grzybowski A., Bakunowicz-Łazarczyk A., Białas-Niedziela D. i in., <i>Okulistyka</i> . 2018, edra. Urban & Partner
Heijl 2002	Heijl A., Leske C., Bengtsson B. i in., <i>Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. Results from the early manifest glaucoma trial</i> , Arch Ophthalmol 2002, 120: 1268-1279
Higginbotham 2009	Higginbotham E.J., Hansen J., Davis E.J. i in., <i>Glaucoma medication persistence with a fixed combination versus multiple bottles</i> , Current Medical Research and Opinion 2009, 25(10): 2543-2547
Higginbotham 2010	Higginbotham E.J., <i>Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications</i> , Clinical Ophthalmology 2010, 4: 1–9

Odwołanie	Referencje
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0</i> , The Cochrane Collaboration 2019, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu: 16.01.2020 r.)
ICD-10	10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Instytut Oka 2018	Jaskra, https://instytutoka.pl/jaskra/ (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Khouri 2007	Khouri A.S., Realini T., Fechtner R.D., <i>Use of Fixed-Dose Combination Drugs for the Treatment of Glaucoma</i> , <i>Drugs Aging</i> 2007, 24 (12): 1007-1016
Kraśńska 2010	Kraśńska B., Karolczak-Kulesza M., Tykarski A., i in., <i>Wpływ dobowego rytmu ciśnienia tętniczego na zaawansowanie jaskry pierwotnej otwartego kąta u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonym</i> , <i>Arterial Hypertension</i> 2010, vol. 14, no 2, pages 128–141
Lemij 2015	Lemij H.G., Hoevenaars J.G.M.M., van der Windt C., Baudouin C., <i>Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth?</i> , <i>Clinical Ophthalmology</i> 2015, 9: 785–793
Lerner 2019	Lerner S.F., Oddone F., Lu D-W. i in., <i>Maximum Medical Therapy: Brinzolamide/Brimonidine And Travoprost/Timolol Fixed-Dose Combinations In Glaucoma And Ocular Hypertension</i> , <i>Clinical Ophthalmology</i> 2019, 13: 2411–2419
Mabuchi 2008	Mabuchi F., Yoshimura K., Kashiwagi K. i in., <i>High prevalence of anxiety and depression in patients with primary open-angle glaucoma</i> , <i>J Glaucoma</i> 2008, 17: 552-557
Movahedinejad 2016	Movahedinejad T., Adib-Hajbaghery M., <i>Adherence to treatment in patients with open-angle glaucoma and its related factors</i> , <i>Electronic Physician</i> 2016, V8 (9): 2954-2961
MP 2012	Pogorzelski A., <i>Wziernikowanie dna oka (oftalmoskopia)</i> , <i>Medycyna praktyczna dla pacjentów</i> , 2012, https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/badanieoczu/podstawowe/68624,wziernikowanie-dna-oka-oftalmoskopia (data dostępu: 16.01.2020 r.)
MP 2013	Mariak Z., Obuchowska I., <i>Badanie pola widzenia (perymetria)</i> , <i>Medycyna praktyczna dla pacjentów</i> , 2013, https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/badanieoczu/specjalistyczne/83045,badanie-pola-widzenia-perymetria (data dostępu: 16.01.2020 r.)
MP 2015	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, Stowarzyszenie chorych na jaskrę, Polski Związek Niewidomych, <i>Jaskra-podstawowe informacje</i> , <i>Medycyna praktyczna dla lekarzy</i> , 2015, https://www.mp.pl/okulistyka/okulistyka-dla-nieokulistow/artykuly/117640,jaskra-podstawowe-informacje (data dostępu: 16.01.2020 r.)
MPZ 2018	Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski, http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2019/06/mpz_choroby_oka_i_okolic_mazowieckie.pdf (data dostępu: 11.02.2020 r.)
Mrozowski 2007	Mrozowski T., <i>Farmakologiczne leczenie jaskry</i> , <i>Nowa Medycyna</i> 2007, 2, s. 22-35, http://www.czytelniamedyczna.pl/1119,farmakologiczne-leczenie-jaskry.html (data dostępu: 13.02.2020 r.)
Mulak 2007	Mulak M., Majewska K., Pieniążek M., <i>Problemy terapeutyczno-kliniczne w rozpoznawaniu i leczeniu jaskry</i> , <i>Nowa Medycyna</i> 2007, 2: 36-40, http://www.czytelniamedyczna.pl/1120,problemy-terapeutycznokliniczne-w-rozpoznawaniu-i-leczeniu-jaskry.html (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Mulak 2013	Mulak M., Misiuk-Hajło M., <i>Od czego rozpoczynać leczenia jaskry</i> , <i>Okulistyka po dyplomie</i> 2013, Tom 3, Nr 1
Okulistyka 2017	Przewodnicząca Zarządu Głównego PTO Grabska-Liberek I., Majszyk-Ionescu J., Skowyra A., Terelak-Borys B., <i>Jaskra, Program edukacyjny dla lekarzy praktyków „Kompedium okulistyki”</i> , <i>Okulistyka</i> 2017, 3 (39)

Odwołanie	Referencje
Olszewska 2009	Olszewska H., Wojciechowska K., Jagier A., <i>Profilaktyka jaskry</i> , Medycyna Rodzinna 2009, 2: 29-37, http://www.czytelniamedyczna.pl/802,profilaktyka-jaskry.html (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Partyka 2015	Partyka A., Wysocki M.J., <i>Epidemiology of eye diseases and infrastructure of ophthalmology in Poland</i> , Przegląd Epidemiologiczny 2015, Vol. 69, No 4
Perez-Roca 2015	Pérez-Roca F., Rodrigo-Morales E., Garzón I. i in., <i>Effects of Four Formulations of Prostaglandin Analogs on Eye Surface Cells. A Comparative Study</i> , PLoS ONE 2015, 10(6): e0129419
Program 2006	Załącznik nr 9 do zarządzenia Nr 53/2006 Prezesa narodowego Funduszu Zdrowia, Program wczesnej diagnostyki i leczenia jaskry
PTO 2014	PTO, <i>Postępowanie w jaskrze</i> , Wytoczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. Stan na dzień 10 czerwca 2014, https://www.pto.com.pl/storage/guidelines/8/47529700bce94af1523bd3303c77f18d.pdf (data dostępu: 13.02.2020 r.)
PTO 2018	Polscy Okuliści kontra jaskra, II edycja ogólnopolskiej akcji bezpłatnych badań przesiewowych w kierunku jaskry, 2018, https://pto.com.pl/aktualnosci/trwaja-badania-pacjentow-w-calej-polsce (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Quaranta 2016	Quaranta L., Riva I., Gerardi C. i in., <i>Quality of life in glaucoma: a review of the literature</i> , Adv Ther 2016, 33: 959-981
Rouland 2005	Rouland J., Berdeaux G., Lafuma A., <i>The economic burden of glaucoma and ocular hypertension</i> , Drugs Aging 2005, 22(4): 315-321
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sheffield 2011	Sheffield V.C., Stone E.M., <i>Genomika a oko</i> , The New England Journal of Medicine 2011, 364: 1932-43
Steven 2018	Steven D.W., Alagband P., Lim K.S., <i>Preservatives in glaucoma medication</i> , Br J Ophthalmol 2018, 102: 1497-1503
Stodolska-Nowak 2017	Stodolska-Nowak A., Siwiec-Prościńska J., <i>Jaskra</i> , Okulistyka po dyplomie 2017, https://podyplomie.pl/okulistyka/26671,jaskra (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Suzuki 2018	Suzuki K., Otsuka N., Hizaki H., i in., Multicenter, Randomized, Controlled Study, Comparing Tafluprost/Timolol Fixed Combination with Latanoprost/Timolol Fixed Combination in Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension, Adv Ther. 2018 Jun;35(6):796-808
Szponar 2000	Szponar B., <i>Jaskra-współczesne pojęcie patomechanizmu i leczenia</i> , Medycyna Rodzinna 2000, 2: 21-23, http://www.czytelniamedyczna.pl/627,jaskra-wspolczesne-pojecie-patomechanizmu-i-leczenia.html (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Tessler 2011	Tressler C.S., Beatty R., Lemp A.M., <i>Preservative Use in Topical Glaucoma Medications</i> , Ocul Surf 2011, 9(3): 140-158
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Uusitalo 2016	Uusitalo H., Egorov E., Kaarniranta K. i in., <i>Benefits of switching from latanoprostu to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials</i> , Clinical Ophthalmology 2016, 10: 445-454
Uusitalo 2010	Uusitalo H., Pillunat L.E., Ropo A., <i>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</i> , Acta Ophthalmol. 2010, 88: 12–19

Odwołanie	Referencje
Vass 2007	Vass C., Him C., Sycha T. i in., <i>Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003167, https://www.cochrane.org/CD003167/EYES_medical-interventions-for-primary-open-angle-glaucoma-and-ocular-hypertension (data dostępu: 16.01.2020 r.)
White 2006	White S.C., Atchison K.A., Gornbein J.A. i in., <i>Risk factors for fractures in older men and women: the leisure world cohort study</i> , Gender Medicine 2006, Vol. 3, No. 2: 1550-8579
WHO 2019	World Health Organization, <i>World report on vision</i> , 2019, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328717/9789241516570-eng.pdf (data dostępu: 16.01.2020 r.)
Wierzbowska 2010	Wierzbowska J., <i>Produkty złożone we współczesnej terapii jaskry</i> , Przegląd okulistyczny 2010, nr 1 (33), s. 6-7
Wierzbowska 2014	Wierzbowska J., <i>Terapie eksperymentalne w jaskrze</i> , Ophtha Therapy 2014, Vol. 1, Nr 4(4): 239-245
Wong 2018	Wong T.T., Aung T., Ho C.L., <i>Ocular surface status in glaucoma and ocular hypertension patients with existing corneal disorders switched from latanoprost 0.005% to tafluprost 0.0015%: comparison of two prostaglandin analogues with different concentrations of benzalkonium chloride</i> , Clinical and Experimental Ophthalmology 2018, 46: 1028–1034
Wykaz leków refundowanych	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.</i>
Wyszyńska 2014	Wyszyńska A., <i>Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów z jaskrą</i> , OphthaTherapy 2017, Vol. 4, Nr 3 (15), s. 138-141, http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.psjd-a2f60b43-4e34-46c9-bc3d-458e59ace9d1 (data dostępu: 13.02.2020 r.)
Wytyczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Zimmerman 2009	Zimmerman T.J., Hahn S.R., Gelb L. i in., <i>The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patients persistence</i> , Journal of ocular pharmacology and therapeutics 2009, Vol. 25, No. 2
Wytyczne i rekomendacje	
AAO 2016	AAO, American Academy of Ophthalmology, <i>Primary Open – Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern® Guidelines</i> , American Academy of Ophtamology 2016, 123(1): 41-111 Errata: American Academy of Ophtamology 2018, 126 (6): 949
EGS 2016	EGS, European Glaucoma Society, <i>Terminologia i wytyczne postępowania w jaskrze, wydanie IV</i> , 2016
ICO 2016	ICO, International Council of Ophtamology, <i>Wytyczne Międzynarodowej Rady Okulistyki dotyczące postępowania w jaskrze</i> , 2016
NICE 2017	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, <i>Glaucoma: diagnosis and management</i> , 2017
PTO 2017	PTO, Polskie Towarzystwo Okulistyczne, <i>Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry (aktualizacja 2017)</i>
RP Azarga® 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 44/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Azarga (brinzolamidum+timololum), 10 mg/ml+5 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, we wskazaniu: obniżanie ciśnienia śródgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP</i> , 2013
RP Ophtasiloxane® 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 123/2013 z dnia 16 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności</i>

Odwołanie	Referencje
	<i>wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ophthaloxane (Dimethicone), krople do oczu we wskazaniach: jaskra w zaawansowanym stadium, keratopatia oczna, 2013</i>
<p>RP Simbrinza® 2016</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 14/2016 z dnia 25 marca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simbrinza (brynzolamid+brymonidyna), 10 mg/ml+2 mg/ml, 1 butelka 5 ml, krople do oczu, zawiesina, we wskazaniu: obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP, 2016</i></p>
<p>RP Taflotan® 2019</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 28/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie oceny leku Taflotan (tafluprostu) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, 2019</i></p>
<p>SMC 2015</p>	<p>SMC, Scottish Medicines Consortium, <i>tafluprost 15micrograms/mL and timolol 5mg/mL preservative-free eye drops (Taptiqom®), Medicines Advice 2015, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafluprost-plus-timolol-taptiqom-abbreviatedsubmission-108515/ (data dostępu: 14.01.2020 r.)</i></p>
<p>SRK Taflotan® 2009</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko nr 48/14/2009 z dnia 6 lipca 2009r. w sprawie finansowania ze środków publicznych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego, 2009</i></p>
<p>SRK Taflotan® 2011</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 22/2011 z dnia 28 marca 2011r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania, 2011</i></p>
<p>URK DuoTrav® 2008</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Uchwała nr 40/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych trawoprostu z timololem (DuoTrav®) w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków β-adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn, 2008</i></p>