



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Taptiqom (tafluprostum + timololum)
we wskazaniu
Obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego
w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania
i nadciśnienia ocznego

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4330.13.2020

Data ukończenia: 29.07.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Santen Oy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

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

| | |
|--|---|
| nd | nie dotyczy |
| NE | nie oceniano (ang. not estimated) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat) |
| OAG | ang. open angle glaukoma – jaskra otwartego kąta |
| OH | ang. ocular hypertension – nadciśnienie oczne |
| OR | iloraz szans (ang. odds ratio) |
| PACG | ang. primary angle-closure glaucoma - pierwotna jaskra z zamkniętym kątem przesączania |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RR | ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (ang. standard error) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TRAW | trawoprost, ang. travoprost |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UPRL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Informacje o wniosku..... | 7 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 8 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 8 |
| 3. Problem decyzyjny | 9 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 9 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 9 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 9 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania | 10 |
| 3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie | 10 |
| 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji | 10 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 11 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 16 |
| 3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne | 16 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 16 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 22 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 24 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę | 24 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 25 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy | 25 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 25 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 27 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy | 27 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy | 28 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy | 31 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 32 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy | 32 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 32 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 32 |
| Zdarzenia niepożądane | 32 |
| 4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 34 |
| 4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 38 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.3. | Komentarz Agencji | 39 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 40 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 40 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 40 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 40 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 40 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 40 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 40 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 41 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 41 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 41 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 41 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 42 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 42 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 42 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 43 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 43 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 43 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 44 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 45 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy | 47 |
| 6.3.1. | Ocena modelu Wnioskodawcy | 48 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 48 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 49 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę..... | 50 |
| 8. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 51 |
| 9. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 52 |
| 10. | Kluczowe informacje i wnioski | 53 |
| 11. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 55 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 56 |
| 13. | Źródła..... | 57 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.06.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.314.2020.3.KK;

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Taptiqom, tafluprostum + timololum, krople do oczu, roztwór, (15 mcg + 5 mg)/ml, 30, poj. jednodawkowych 0,3 ml, kod EAN 05909991220327

Wnioskowane wskazanie: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, 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

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-
- 
- 
-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Santen Oy

Finlandia, 33720, Tempere,

Niittyhaankatu, 20

Wnioskodawca

Santen Oy

Finlandia, 33720, Tempere,

Niittyhaankatu, 20

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.06.2020, znak PLR.4500.314.2020.3.KK (data wpływu do AOTMiT 08.06.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taptiqom, tafluprostum + timololum, krople do oczu, roztwór, (15 mcg + 5 mg)/ml, 30, poj. jednodawkowych 0,3 ml, kod EAN 05909991220327

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Taptiqom® (tafluprost+tymolol) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 11.03.2020 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Taptiqom® (tafluprost+tymolol) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 11.03.2020 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Taptiqom® (tafluprost+tymolol) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED] Wersja 1.0, Warszawa, 11.03.2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Taptiqom® (tafluprost+tymolol) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. [REDACTED], Wersja 1.0, Warszawa, 11.03.2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Taptiqom, tafluprostum + timololum, krople do oczu, roztwór, (15 mcg + 5 mg)/ml, 30, poj. jednodawkowych 0,3 ml, kod EAN: 05909991220327 |
| Kod ATC | S01EE05 (preparaty przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny) |
| Substancja czynna | Tafluprostum + Timololum |
| Wnioskowane wskazanie | Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, 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 |
| Dawkowanie | <p>Zalecane leczenie to jedna kropla do worka spojówkowego oka (oczu) objętych procesem chorobowym raz na dobę.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki leczenie należy kontynuować, podając kolejną dawkę zgodnie z planem leczenia. Dawka nie powinna przekraczać jednej kropli na dobę do oka (oczu) objętych procesem chorobowym.</p> <p>Produkt leczniczy Taptiqom jest to jałowy roztwór bez środka konserwującego zapakowany w pojemnik jednodawkowy. Tyko do jednorazowego użytku; zawartość jednego pojemnika wystarcza do podania leku do obu oczu. Wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć natychmiast po użyciu.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Taptiqom u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu Taptiqom u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kropli do oczu z tafluprostem i tymololem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, w związku z czym u takich pacjentów lek ten należy stosować ostrożnie.</p> |
| Droga podania | Podanie miejscowe, doocne |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>Produkt Taptiqom jest stałym połączeniem dwóch substancji czynnych, tafluprostu i tymololu. Te dwie substancje czynne obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe dzięki synergistycznemu mechanizmowi działania, a ich łączne działanie zapewnia dodatkowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków osobno.</p> <p>Tafluprost jest fluorowanym analogiem prostaglandyny F_{2α}. Wolny kwas tafluprostu (tafluprostowy), będący czynnym biologicznie metabolitem tafluprostu, jest bardzo silnym wybiórczym agonistą ludzkiego receptora prostaglandynowego FP. Badania farmakodynamiczne na małpach wskazują, że tafluprost obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową.</p> <p>Tymololu maleinian jest nieselektywnym środkiem blokującym receptory adrenergiczne beta. Dokładny mechanizm działania tymololu maleinianu prowadzący do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest jeszcze poznany, chociaż badania z zastosowaniem fluoresceiny i tonografii wskazują, że mechanizm działania może być związany głównie ze zmniejszeniem produkcji cieczy wodnistej. Jednakże w niektórych badaniach zaobserwowano także nieznaczne zwiększenie odpływu cieczy wodnistej.</p> |

Źródło: ChPL Taptiqom

z odpłatnością 30%.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej, co należy uznać za zasadne.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

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

Epidemiologia

Obecnie jaskra jest drugą przyczyną ślepoty na świecie, a Światowa Organizacja Zdrowia umieściła ją na liście chorób cywilizacyjnych. Liczbę osób na świecie cierpiących z powodu obustronnej ślepoty w przebiegu jaskry oszacowano na 11,1 miliona w 2020 roku. Liczba zdiagnozowanych przypadków jaskry wzrasta z wiekiem. Po 40. r.ż. dotkniętych tą chorobą jest ok. 2-3% populacji. Odsetek ten zależy od wieku i mieści się w przedziale od 0,5% przed 50. r.ż. do 10% po 80. r.ż. Szacuje się, że w 2010 roku na jaskrę chorowało około 61 mln osób, z czego dotkniętych jaskrą otwartego kąta przesączania było około 45 mln. Najwięcej, bo aż 24% z nich (10,5 mln), stanowili chorzy z Europy. Ryzyko zachorowania na jaskrę zwiększa się z każdym rokiem życia oraz z obecnością naczyniowych czynników ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego. W przypadku ich współwystępowania z krótkowzrocznością dolna granica zachorowania na jaskrę obniża się do 30.-35. r.ż. Ponadto, jak wspomniano we wcześniejszych rozdziałach, oprócz wieku, czynnikami ryzyka rozwoju jaskry są m.in. płeć żeńska oraz rasa, przy czym szczególną grupą ryzyka stanowią osoby rasy czarnej – po 80. r.ż. jaskrę wykrywano u 11,3-23,2% z nich.

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

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

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

Etiologia i patogenez

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

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

W jaskrze pierwotnej otwartego kąta 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 śródbłonna kąta przesączania, które fizjologicznie posiadają duże otwory, a poprzez to powstaje zapora mechaniczna utrudniająca odpływ cieczy wodniste.

Rozpoznawanie

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

- badanie refrakcji i widzenia barwnego – krótkowzroczność, zwłaszcza powyżej -3.0 dioptrii stanowi czynnik ryzyka rozwoju jaskry. Częściej się także wiąże z występowaniem zmian w morfologii tarczy nerwu II oraz z zespołem rozproszonego barwnika. W oczach nadwzrocznych częściej spotyka się małe tarcze nerwu II oraz konfigurację zamkniętego lub zamykającego się kąta 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, tęczęwkę, soczewkę, należy zwrócić uwagę na obecność nieprawidłowego materiału w płynie komory przedniej;
- ocena kąta przesączania i struktur przedniego odcinka gałki ocznej – gonioskopia jest niezbędnym badaniem okulistycznym u wszystkich chorych z rozpoznaną jaskrą lub jej podejrzeniem. Badanie to powinno być przeprowadzane w ciemnym pomieszczeniu z użyciem największej szczeliny światła i z unikaniem oświetlenia źrenicy (i jej następowego zwężenia);
- tonometria – średnia wartość ciśnienia śródgałkowego wynosi $15-16 \pm 3$ mmHg. Przyjmuje się, że wartość 21 mmHg stanowi górną granicę normy, a wartości powyżej 21 mmHg są podejrzane. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe jest głównym czynnikiem rozwoju i progresji jaskry. Osoby mające ciśnienie śródgałkowe ≥ 26 mmHg mają 12-krotnie większe ryzyko rozwoju jaskry niż osoby u których nie przekracza ono 21 mmHg. U niektórych osób uszkodzenie jaskrowe pojawia się przy IOP < 21 mmHg (tzw. jaskra normalnego ciśnienia), u innych natomiast objawy jaskry nie występują przy wartościach 22-30 mmHg (tzw. nadciśnienie oczne). Najwyższe wartości IOP występują z reguły w godzinach wczesnorannych, średnie dobowe wahania IOP w oku zdrowym wynoszą 3-5 mmHg, natomiast są wyższe u chorych z jaskrą i nadciśnieniem ocznym. U niektórych chorych dla celów diagnostycznych pomocny może być pomiar IOP o różnych porach dnia;
- ocena tarczy nerwu II – podstawową techniką badania tarczy n. II jest oftalmoskopia pośrednia lub bezpośrednia za pomocą biomikroskopu z soczewkami skupiającymi o dużej mocy; pozwala 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.

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

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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

Wysokie ciśnienie śródgałkowe jest zasadniczym czynnikiem ryzyka utraty wzroku, jest to jednak czynnik na który można wpłynąć, a badania wykazały, że jego kontrola i utrzymywanie na optymalnym dla chorego poziomie zmniejszają ryzyko uszkodzenia nerwu wzrokowego, a tym samym spowalniają przebieg choroby i obniżają prawdopodobieństwo utraty wzroku. Ze względu na brak łatwo zauważalnych wczesnych objawów

jaskry zaleca się, aby w trakcie każdorazowej wizyty okulistycznej przeprowadzane były badania w kierunku tej choroby. Istotne jest również różnicowanie pomiędzy jaskrą otwartego a zamkniętego kąta przesączenia, pozwalające na dobranie odpowiedniej techniki terapeutycznej i pozwalające zapobiec upośledzeniu bądź utracie wzroku przez chorego.

Jaskrze pierwotnej z otwartym kątem przesączenia nie można zapobiec. Jednak uszkodzeniu nerwu wzrokowego i utracie wzroku w wyniku jaskry można przeciwdziałać poprzez wcześniejsze rozpoznanie, wdrożenie skutecznego leczenia i jego przestrzeganie. Rokowanie w przypadku jaskry zależy od tego, kiedy wykryta zostanie choroba. Jeśli diagnoza zostanie postawiona przed znaczącym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, rokowanie jest ogólnie dobre, jeśli chory przestrzega zaleceń terapeutycznych. Ponieważ uszkodzenie nerwu wzrokowego jest trwałe, a wcześniej uszkodzone nerwy wzrokowe są bardziej podatne na dodatkowe uszkodzenia, opóźniona diagnoza (postawiona po znacznym uszkodzeniu nerwu wzrokowego i utracie pola widzenia) wymaga bardziej agresywnej terapii i może prowadzić do utraty wzroku w przyszłości.

Monitorowanie przebiegu choroby

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

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

W monitorowaniu progresji zmian jaskrowych PTO zaleca następujące postępowanie:

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

Leczenie

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

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

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

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

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

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

- konieczność właściwego i stałego stosowania leków,
- regularne dokonywanie kontroli skuteczności leczenia wyżej opisanymi metodami oceniającymi zahamowanie jej postępu.

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

Leczenie farmakologiczne

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

Prostaglandyny

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

Miejscowe przeciwwskazania do stosowania leków z grupy prostaglandyn stanowią:

- współistniejące stany zapalne oka lub powiek, na przykład stosunkowo często spotykane zapalenia brzegu powiek i powiekowych gruczołów łojowych, gdyż prostaglandyny nasilają objawy zapalne;
- zabiegi laserowe stosowane w jaskrze (trabekuloplastyka, irydoplastyka, irydotomia) są wskazaniem do okresowej zamiany nasilającego objawy zapalne leku z grupy prostaglandyn na inny preparat – np. złożony z 2 leków przeciwjaskrowych, w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w analogicznym stopniu. Zmiana powinna być dokonana tydzień przed zabiegiem i trwać co najmniej około 3 tygodni po nim;

- wszelkie operacje okulistyczne, zarówno przeciwjaskrowe, jak również inne (usunięcie zaćmy, zabiegi na powiekach itp.), są wskazaniem do takiego samego postępowania jaki podano wyżej.
- Pilokarpina

Beta-blokery

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

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

Ustalając godziny podawania kropli do oczu zawierających beta-blokery, dawkę wieczorną należy planować co najmniej 2 godziny przed snem, aby lek mógł w tym czasie osiągnąć szczyt swojego działania. Dawka ranna powinna być podawana w odstępie 12 godzin, na przykład o 7.00, gdy wieczorna dawka jest stosowana o 19.00, lub o 8.00 przy podawaniu leku o 20.00. Ze względu na silne działanie obniżające ciśnienie beta-blokery są często przepisywane. Najczęściej jest stosowany nieselektywny beta-bloker – tymolol – który może np. pogarszać częściowo zablokowane przewodnictwo nerwowe w sercu, a także wywoływać skurcz oskrzeli w astmie. Jest on substancją czynną kropli o różnych nazwach, a ponadto występuje we wszystkich preparatach złożonych, zawierających oprócz niego albo lek z grupy prostaglandyn, albo 1 z 2 innych, niżej wymienionych, grup leków. Preparaty złożone, tzw. „2 w 1”, są cenione za swoją skuteczność, ponieważ zawierają dwie substancje czynne w jednym preparacie, co ułatwia ich stosowanie, a ponadto zmniejsza negatywny skutek, jaki wywierają na powierzchnię oka środki konserwujące, które byłyby zawarte w 2 osobnych lekach. W przypadku złożonego preparatu zawierającego tymolol i lek z grupy prostaglandyn wystarcza podawanie 1 kropli 1 raz dziennie. Ze względu na słabe działanie tymololu w nocy jego połączenie z prostaglandyną powinno się stosować rano bądź 2 godz. przed snem nocnym. Analogicznie stosuje się wieczorem inne preparaty złożone, podawane 2 razy dziennie, co 12 godzin. Ze względu na dużą liczbę leków przeciwjaskrowych zawierających beta-blokery chory zawsze powinien informować okulistę o rozpoznanych u niego przewlekłych chorobach oskrzeli lub serca, gdyż w przypadku niektórych z nich leki te są bezwzględnie przeciwwskazane.

Inhibitory anhidrazy węglanowej i sympatykomimetyki

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

Źródło: Szczeklik 2016, Wierzbowska 2014, Mulak 2007, PTO 2017, Stodolska-Nowak 2017, Vass 2007, <https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/chorobyoczu/jaskra/73325.jaskra> [dostęp: 14.07.2020 r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperti kliniczni

Tabela 5. Epidemiologia populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

| Ekspert | Wskazanie | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi |
|--|---|---|--|---|---|
| prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński | | 400-800 tysięcy | Ok. 100 tysięcy | Ok. 2 tys. pacjentów | https://pto.com.pl/storage/files/c95edca6ca757ce1517aea0f07dbc83c.pptx/ |
| ptk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas | „Obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.” | 2-3% populacji czyli około 400.000 - 800.000 chorych na jaskrę, z czego 90% to JPOK Dane GUS mówią o ok. 420 000 zdiagnozowanych przypadków jaskry w Polsce u osób powyżej 15 rż. | Agencja CEESTAHC przewiduje, że do 2035 roku liczba zachorowań wykrytych w kraju wzrośnie do ponad 600 tys. Prognozuje się wzrost zachorowalności na jaskrę wśród osób powyżej 60 r.ż. o ponad 120% do 2050 roku | 1% | GUS 2016 O. Partyka, M.J. Wysocki: Epidemiologia chorób narządu wzroku oraz infrastruktura okulistyki w Polsce; Przegląd Epidemiologiczny 2015; 69: 905 - 908 |

3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 20.07 2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. Skupiono się przede wszystkim na odnalezieniu wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych, a w dalszej kolejności innych, np. amerykańskich.

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

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

Przeszukano również strony polskich oraz międzynarodowych stowarzyszeń zajmujących się okulistyka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| PTO 2017 (Polska) | <p>Celem leczenia jaskry jest utrzymanie funkcji widzenia i zależnej od niej jakości życia. Zamierzone cele leczenia jaskry:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Osiągnięcie ciśnienia wewnątrzgałkowego docelowego 2. Brak progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego. 3. Stabilne parametry w badaniu pola widzenia. <p>W chwili obecnej jedyną udowodnioną metodą leczniczą zabezpieczającą przed utratą widzenia w jaskrze jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego.</p> <p>W przypadku gdy ciśnienie wewnątrzgałkowe nie jest bardzo wysokie ani uszkodzenie jaskrowe nie jest bardzo zaawansowane, rozpoczęcie leczenia powinno być rozpoczęte dopiero po wykonaniu wszystkich niezbędnych badań diagnostycznych. Po postawieniu rozpoznania zalecany jest pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego przynajmniej jeden raz przed włączeniem leczenia. Leczenie powinno się zacząć od jednego leku. Każde oko pacjenta należy traktować indywidualnie wybierając najlepszą terapię miejscową. Jako lek pierwszego rzutu zaleca się prostaglandyny/prostamidy. Do innych leków pierwszego rzutu należą: beta-blokery, alfa2-agoniści, inh bitory anhidrazy węglanowej. Wybierając odpowiedni lek dla pacjenta należy wziąć pod uwagę stopień obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego, profil zdrowotny pacjenta, charakterystykę leków, tolerancję leku, jakość życia oraz koszty terapii.</p> <p>Analogi prostaglandyn/prostamidy 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>Beta blokery zmniejszają IOP o 20-25% poprzez hamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. W czasie snu efekt hipotensyjny jest słabszy. U chorych z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, w niektórych przypadkach zastoinowej niewydolności serca i bloku przewodzenia przeciwwskazane są nieselektywne beta-blokery. Wybiórczy antagonisty receptorów β_1 betaksolol jest bezpieczniejszy u chorych z astmą i POChP, jednakże słabiej redukuje IOP.</p> <p>Agoniści receptora α_2 hamują produkcję cieczy wodnistej i zwiększają jej odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową, obniżając IOP o 20-25%. Mogą wykazywać działanie neuroprotektoryjne, jednakże brak jest badań potwierdzających to działanie u ludzi. Przy stosowaniu tego leku mogą wystąpić takie działania niepożądane jak: suchość w ustach, zmęczenie, senność i niedociśnienie, alergiczne zapalenie spojówek i brzożów powiek.</p> <p>Inhibitory anhidrazy węglanowej redukują IOP o 15-20% poprzez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. Można je stosować zarówno jako leki miejscowe oraz ogólne. Podanie leku miejscowo i ogólnie wykazuje niewielkie działanie addytywne w obniżeniu IOP. Działania niepożądane to: punktowata keratopatia, parestezje, zaburzenia słuchu, utrata apetytu, nudności.</p> <p>Redukcja IOP w początkowej monoterapii powinna wynosić przynajmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowych. Redukcję IOP mniejszą niż 10% należy traktować jako brak odpowiedzi na lek. Większą redukcję IOP uzyskuje się u pacjentów z wyższymi wartościami IOP przed leczeniem. Przewlekłe stosowanie leków zawierających konserwanty wywiera toksyczny wpływ na powierzchnię oka. U pacjentów z chorobą powierzchni oka i/lub z alergią na środki konserwujące należy rozważyć zastosowanie leku przeciwjaskrowego bez konserwantów.</p> <p>Wytyczne leczenia jaskry wtórnej otwartego kąta:</p> <p>W przypadku jaskry w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji wskazane jest leczenie miejscowe, trabekuloplastyka laserowa, operacja przeciwjaskrowa.</p> <p>W jaskrze barwnikowej stosuje się leczenie miejscowe (aby zapobiec dodatkowemu uwalnianiu barwnika należy unikać kropli powodujących ruch źrenicy). Dobrą skutecznością po jednym zabiegu odznacza się trabekuloplastyka laserowa: irydotomia obwodowa (u chorych z odwróconym blokiem źrenicznym) i operacja przeciwjaskrowa.</p> <p>U chorych z jaskrą wtórną otwartego kąta wywołaną soczewką należy stosować leczenie przeciwzapalne z następowym usunięciem soczewki lub jej fragmentów.</p> <p>W przypadku jaskry związanej z krwotokiem śródgałkowym należy zastosować leczenie miejscowe i ogólne obniżające ciśnienie śródgałkowe, paracenteze i płukanie komory przedniej lub witrektomię w celu usunięcia krwinek czerwonych z ciała szklistego.</p> <p>W jaskrze zapalnej należy zastosować ogólne i miejscowe leczenie przeciwzapalne, leczenie miejscowe i ogólne obniżające IOP (lekami pierwszego rzutu są: beta-blokery miejscowo oraz inhibitory anhidrazy węglanowej), leczenie przyczynowe choroby lub operację przeciwjaskrową.</p> <p>W przypadku jaskry spowodowanej guzami śródgałkowymi wskazane jest leczenie przyczynowe (naświetlanie guza oraz chirurgiczne wycięcie/enukleacja) oraz miejscowe i ogólne obniżające IOP (lekami pierwszego rzutu są: beta-blokery miejscowo, alfa-agoniści oraz inhibitory anhidrazy węglanowej), cyklodestrukcja oraz operacja przeciwjaskrowa (po skutecznej terapii guza).</p> <p>U chorych z jaskrą wtórną do odwarstwienia siatkówki należy zastosować miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, chirurgiczne leczenie odwarstwienia siatkówki oraz cyklokriodestrukcję lub operację przeciwjaskrową.</p> <p>W jaskrze pourazowej wskazane jest: leczenie przeciwzapalne, miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, operacja przeciwjaskrowa oraz obserwacja chorego przez długi czas po urazie, ze względu na możliwość wzrostu IOP do kilkanaście lat po zdarzeniu.</p> <p>W jaskrze wtórnej do terapii kortykosteroidami wymagane jest przerwanie stosowania kortykosteroidów (lub w przypadku, gdy jest to niemożliwe – zamiana na słabszy steroid), miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, operacja przeciwjaskrowa.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|---------------------------|---|--|---------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|-----------------------|--|-------------------------------------|--|--|----------------------------|-------------------------|--|-------------------------------------|---|--|--|--|--|---|---|-------------------------|
| | <p>U chorych z jaskrą wtórną otwartego kąta wywołaną operacją lub zabiegiem laserowym gałki ocznej wskazane jest miejscowe i ogólne leczenie obniżające IOP, leczenie przeciwzapalne, usunięcie oleju silikonowego lub soczewki śródgałkowej (w zależności od przyczyny) oraz operacja przeciwjaskrowa.</p> <p>W jaskrze wywołanej zwiększonym ciśnieniem żył nadtwardówkowych zalecane jest leczenie przyczynowe, miejscowe i ogólne leczenie redukujące IOP oraz operacja przeciwjaskrowa.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ICO 2016 (Międzynarodowe)</p> | <p>Rozpoznanie jaskry otwartego kąta wymaga farmakologicznej, a być może także chirurgicznej interwencji tak, aby zapobiec utracie wzroku i zachować jakość życia. Po postawieniu diagnozy jaskry otwartego kąta konieczna jest edukacja pacjenta w celu zrozumienia przez niego charakteru choroby, potrzeby obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (CWG), przy jednoczesnym omówieniu opcji leczenia. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności ostrzeżenia krewnych pierwszego stopnia tak aby zostali przebadani w kierunku jaskry.</p> <table border="1" data-bbox="432 535 1441 1216"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 535 711 622">Krople do oczu</th> <th data-bbox="711 535 1155 622">Podstawowe leki (rejony o niskich dochodach)</th> <th data-bbox="1155 535 1441 622">Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 622 711 689">leki znieczulające</td> <td data-bbox="711 622 1155 689">Tetrakaina 0.5% Proksymetakaina 0,5%</td> <td data-bbox="1155 622 1441 689"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 689 711 757">leki diagnostyczne</td> <td data-bbox="711 689 1155 757">Fluoresceina 1% Tropikamid 0.5%</td> <td data-bbox="1155 689 1441 757"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 757 711 824">środki zwężające źrenice</td> <td data-bbox="711 757 1155 824">Pilokarpina 2% lub 4%</td> <td data-bbox="1155 757 1441 824"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 824 711 891">środki rozszerzające źrenice</td> <td data-bbox="711 824 1155 891">Atropina 0.1, 0.5 lub 1% Homatropina lub cyklopentolat</td> <td data-bbox="1155 824 1441 891"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 891 711 958">leki przeciwzapalne</td> <td data-bbox="711 891 1155 958">Prednizolon 0.5% lub 1%</td> <td data-bbox="1155 891 1441 958"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 958 711 1025">leki stosowane w zakażeniach</td> <td data-bbox="711 958 1155 1025">Ofloksycyna 0.3%, Gentamycyna 0.3% lub Azytromycyna 1.5%</td> <td data-bbox="1155 958 1441 1025"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1025 711 1126">środki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (miejscowe)</td> <td data-bbox="711 1025 1155 1126">Latanoprost 50ug/ml Timolol 0.25% lub 0.5%</td> <td data-bbox="1155 1025 1441 1126">Analogi prostoglandyn, Inne beta blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej Alfa agoniści Preparaty złożone</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1126 711 1216">leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (układowe)</td> <td data-bbox="711 1126 1155 1216">Acetazolamid p.o lub i.v. Mannitol i.v. 10% lub 20 %</td> <td data-bbox="1155 1126 1441 1216">Metazolamid Glicerol</td> </tr> </tbody> </table> <p>Postępowanie w przypadku jaskry otwartego kąta zależy od reakcji pacjenta na leczenie oraz od określenia progresji i stadium zaawansowania choroby. Badania kontrolne są podobne do badania wstępnego i powinny obejmować zarówno zebranie wywiadu jak i ocenę kliniczną.</p> <p>-Wywiad: należy zapytać o zmiany dotyczące ogólnego stanu zdrowia i przyjmowanych leków, zaburzenia widzenia stosowanie się do zaleceń leczniczych, trudności z aplikacją kropli i ewentualne skutki uboczne.</p> <p>- Ocena kliniczna: ocena zmian ostrości wzroku lub wady refrakcji, ciśnienia wewnątrzgałkowego, nowych zmian patologicznych w przednim odcinku oka i zmian w anatomii kąta, w nerwie wzrokowym, a także zmian w polu widzenia.</p> | Krople do oczu | Podstawowe leki (rejony o niskich dochodach) | Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach) | leki znieczulające | Tetrakaina 0.5% Proksymetakaina 0,5% | | leki diagnostyczne | Fluoresceina 1% Tropikamid 0.5% | | środki zwężające źrenice | Pilokarpina 2% lub 4% | | środki rozszerzające źrenice | Atropina 0.1, 0.5 lub 1% Homatropina lub cyklopentolat | | leki przeciwzapalne | Prednizolon 0.5% lub 1% | | leki stosowane w zakażeniach | Ofloksycyna 0.3%, Gentamycyna 0.3% lub Azytromycyna 1.5% | | środki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (miejscowe) | Latanoprost 50ug/ml Timolol 0.25% lub 0.5% | Analogi prostoglandyn, Inne beta blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej Alfa agoniści Preparaty złożone | leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (układowe) | Acetazolamid p.o lub i.v. Mannitol i.v. 10% lub 20 % | Metazolamid Glicerol |
| Krople do oczu | Podstawowe leki (rejony o niskich dochodach) | Dodatkowe leki (rejony o średnich i wysokich dochodach) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| leki znieczulające | Tetrakaina 0.5% Proksymetakaina 0,5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| leki diagnostyczne | Fluoresceina 1% Tropikamid 0.5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| środki zwężające źrenice | Pilokarpina 2% lub 4% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| środki rozszerzające źrenice | Atropina 0.1, 0.5 lub 1% Homatropina lub cyklopentolat | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| leki przeciwzapalne | Prednizolon 0.5% lub 1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| leki stosowane w zakażeniach | Ofloksycyna 0.3%, Gentamycyna 0.3% lub Azytromycyna 1.5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| środki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (miejscowe) | Latanoprost 50ug/ml Timolol 0.25% lub 0.5% | Analogi prostoglandyn, Inne beta blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej Alfa agoniści Preparaty złożone | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (układowe) | Acetazolamid p.o lub i.v. Mannitol i.v. 10% lub 20 % | Metazolamid Glicerol | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>AAO 2016 (USA)</p> | <p>Docelowe ciśnienie powinno być dobierane z możliwością zmiany ciśnienia na wartości niższe lub wyższe podczas trwania terapii [dyskrecjonalna rekomendacja, III, niewystarczająca jakość]. Wykazano, że obniżenie początkowego IOP o co najmniej 25% spowalnia rozwój jaskry pierwotnej otwartego kąta. Poważne uszkodzenie nerwu wzrokowego, szybkie pogorszenie uszkodzenia nerwu wzrokowego lub inne czynniki ryzyka, tj. historia rodzinna, wiek lub krwawienie z krążka nerwu wzrokowego, uzasadniają do wyboru niższego docelowego IOP. Wybór mniej agresywnego docelowego IOP jest wskazane, gdy ryzyko przewyższa korzyści wynikające z terapii, tj. nietolerancja terapii, trudności z przeprowadzeniem operacji chirurgicznej, niska oczekiwana długość życia.</p> <p>Wybór terapii powinien być dokonany wspólnie, przez lekarza i chorego [silna rekomendacja, dobra jakość] w zależności od wieku chorego, preferencji, stopnia uszkodzenia wzroku. Należy wziąć pod uwagę ciężę, karmienie piersią oraz współtowarzyszące choroby, w których chorzy przyjmują miejscowe dooczne leki hipotensyjne (astmę, POChP, arytmie serca, depresję).</p> <p>Farmakoterapia jest obecnie najczęstszą interwencją początkową w celu obniżenia IOP. Przy wyborze leku należy kierować się potencjalnymi kosztami, działaniami niepożądanymi i stopniem docelowego obniżenia IOP. W przypadku, gdy docelowe IOP nie zostanie osiągnięte monoterapią, należy rozważyć 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>1) Analogi prostaglandyn są najczęściej wybieranymi kroplami doocznymi obniżającymi IOP o 25-33%. Charakteryzują się wysoką skutecznością, dobrą tolerancją oraz są relatywnie bezpieczne. Są dawkiowane raz dziennie. Często są rozważane jako terapia pierwszego rzutu, o ile nie jest to uniemożliwione przez przeciwwskazania, koszt, działania niepożądane, nietolerancję lub odmowę chorego [silna rekomendacja, I+, dobra jakość].</p> <p>2) Beta blokery zmniejszają IOP o 20-25% poprzez hamowanie wytwarzania cieczy wodnistej.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p>3) Agoniści receptora α_2: selektywne – hamują produkcję cieczy wodnistej, obniżają ciśnienie w żyłach nadtwardówkowych lub nasilają odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową; nieselektywne – zwiększają odpływ cieczy wodnistej, obniżając IOP o 20-25%.</p> <p>4) Parasympatykomimetyki zwiększają odpływ cieczy wodnistej przez siateczkę beleczkową, obniżając IOP o 20-25%.</p> <p>5) Inhibitory anhidrazy węglanowej hamują wytwarzania cieczy wodnistej. Stosowane miejscowo powodują redukcję IOP o 15-20%, natomiast podawane doustnie obniżają IOP o 20-30%.</p> <p>6) Leki hiperosmotyczne powodują odwodnienie ciała szklistego.</p> <p>Okulista powinien dokonać oceny pacjenta pod kątem miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych, toksyczności (interakcje z innymi lekami) i potencjalnych reakcji stanowiących zagrożenie dla życia [silna rekomendacja, III, dobra jakość]. W celu zminimalizowania wchłonięcia leku chory powinien zostać poinformowany o zamykaniu powiek oraz okluzji przewodu nosowo-łzowego podczas aplikacji leku miejscowego [silna rekomendacja, III, dobra jakość].</p> |
| EGS 2016 (Europa) | <p>Wytyczne przedstawiają tylko ogólne zasady leczenia jaskry (opisane poniżej), wskazano jedynie, iż jaskrę pierwotną otwartego kąta leczy się poprzez obniżanie IOP z wykorzystaniem farmakoterapii, laseroterapii lub leczenia chirurgicznego. Jak dotąd nie ma dowodów potwierdzających skuteczność innych sugerowanych metod, np. neuroprotekcji lub modyfikacji ukrwienia.</p> <p>W rekomendacji nie zostało określone żadne ciśnienie docelowe, które byłoby właściwe u każdego chorego, dlatego musi być ono ustalane indywidualnie i dla każdego oka osobno. Ustalając ciśnienie docelowe należy wziąć pod uwagę następujące czynniki [II, D]: stadium jaskry (im bardziej zaawansowana jaskra, tym niższe powinno być ciśnienie docelowe), wartości początkowe IOP przed leczeniem (im niższe wartości IOP bez leczenia, tym niższe powinno być ciśnienie docelowe), wieku i przewidywanej długości życia chorego (u młodszych chorych przewidywana długość życia jest większa, dlatego ciśnienie docelowe powinno być niższe, natomiast podeszły wiek jest czynnikiem ryzyka szybszej progresji), wskaźnika progresji (im szybsza progresja, tym niższe powinno być ciśnienie docelowe), działań niepożądanych i zagrożeń związanych z leczeniem oraz preferencji chorego. Jeśli w trakcie leczenia nie uzyskuje się ciśnienia docelowego i rozważane jest wdrożenie dodatkowej terapii, powinno się sprawdzić, czy wcześniej ustalone ciśnienie docelowe jest odpowiednie [II, D]. Wskazane jest rozpoczęcie leczenia od monoterapii [II, D]. Największą redukcję IOP uzyskuje się stosując prostaglandyny, następnie nieselektywne β blokery, agonistów receptorów α-adrenergicznych, selektywne β-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej. Obniżenie IOP zależy od początkowej wartości ciśnienia. Im jest ona wyższa, tym uzyskuje się większą redukcję. Przy niższym IOP mniejszy wpływ na ciśnienie mają leczenie zachowawcze i/lub terapia laserowa.</p> <p><u>Lekami pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu jaskry są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -analogi prostaglandyn (np. latanoprost (LAT), tafluprost (TAF), trawoprost (TRAW)) – zwiększają odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 25-35%; -prostamidy (np. bimatoprost (BIM)) – zwiększają odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 25-35%; -antagoniści receptorów beta: nieselektywne (np. tymolol (TYM), lewobunolol, metypranol, karteolol, befunolol) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o 20-25%; -beta1-selektywne (np. betaksolol) – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, redukują IOP o około 20%; <p><u>Lekami drugiego rzutu stosowanymi w leczeniu jaskry są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -nieselektywni agoniści receptorów adrenergicznych: adrenalina i dipiwefryna – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, mogą także zwiększać odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, redukują IOP o 15-20%; -parasympatykomimetyki (leki cholinergiczne) o działaniu: bezpośrednim (np. pilokarpina, karbachol) – ułatwiają odpływ cieczy wodnistej poprzez skurcz ciała rzęskowego, napięcie ostrogi twardówkowej i pociąganie beleczkowania, redukują IOP o 20-25%; o działaniu pośrednim (np. bromek demekarium, ekotiopatu, czy fluorofosforan diizopropylu) – redukują IOP o 15-25%; -leki osmotyczne: doustne (np. glicerol, izosorbid, alkohol) – odwadniają i redukują objętość ciała szklistego, powodują przesunięcie ku tyłowi przepony tęczówkowo-soczewkowej ze zwiększeniem głębokości komory przedniej, redukują IOP o 20-25%; dożylnie (np. mannitol, mocznik) – działają identycznie, redukują IOP o 15-25%. <p>Jeżeli początkowa terapia jest nieefektywna, lek jest źle tolerowany lub nie uzyskano ciśnienia docelowego należy zmienić lek na inny, a nie dodawać drugi preparat [II, D]. Przy stosowaniu analogu prostaglandyn wskazana jest zamiana na inny analog lub inną grupę leków [II, D]. Inną opcją terapeutyczną jest leczenie laserowe [I, A]. Drugi lek należy dodać w przypadku, gdy lek jest dobrze tolerowany i obniża IOP, ale nie pozwala osiągnąć docelowego IOP [II, D]. Terapia skojarzona lekami z różnych grup ma lepsze działanie obniżające IOP niż każdy z czynników stosowany osobno [I, A], jednakże zwiększa ekspozycję na konserwanty oraz może zmniejszać skuteczność z powodu wypłukiwania pierwszego leku przez drugi. Z tego powodu preferowane jest stosowanie preparatu złożonego zamiast dwóch oddzielnych leków [I, B].</p> <p><u>Wytyczne leczenie nadciśnienia ocznego</u></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><u>Wytyczne leczenie jaskry wtórnej otwartego kąta</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji (zespołu rzekomego złuszczenia) <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,</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p>konieczne są częste pomiary. Gdy mamy do czynienia z jednostronną jaskrą pseudoeksfoliacyjną, drugie oko musi być także pod ścisłą kontrolą, ponieważ istnieje wysokie prawdopodobieństwo rozwoju jaskry w oku towarzyszącym.</p> <p>- Jaskra barwnikowa 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>-Jaskra otwartego kąta związana z patologią soczewki Usunięcie soczewki lub fragmentów soczewki poprzedzone leczeniem przeciwzapalnym, witrektomia jeśli konieczna.</p> <p>- Jaskra związana z krwotokiem śródgałkowym Stosuje się miejscowe i ogólne leki obniżające IOP [I, D]. U chorych z hemoglobinopatią sierpowatokrwiową 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>- Jaskra w przebiegu zapalenia błony naczyniowej Zaleca się miejscowe i ogólne leki przeciwzapalne w zależności od podstawowej choroby. Miejscowe i ogólne leki obniżające IOP: tradycyjnie miejscowe β-bloker i inhibitory anhidrazy węglanowej jako leki pierwszego wyboru, analogi prostaglandyn są używane jako leki pierwszego rzutu u chorych z opanowanym zapaleniem błony naczyniowej. Są badania, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analogów prostaglandyn u chorych z jaskrą w przebiegu zapalenia błony naczyniowej [I, D].</p> |
| NICE 2017 | <p><u>Leczenie chorych z nadciśnieniem ocznym</u> Chorym z nadciśnieniem ocznym (IOP wynoszącym ≥ 24 mmHg) należy zaoferować generyczne analogi prostaglandyn (PGA – ang. generic prostaglandin analogue), 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. chronic open angle glaucoma).</p> <p><u>Leczenie chorych z podejrzeniem przewlekłej jaskry z otwartym kątem przesączania</u> 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><u>Zaprzestanie leczenia u chorych z nadciśnieniem ocznym lub podejrzeniem przewlekłej jaskry z otwartym kątem przesączania</u> 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>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><u>Leczenie chorych z przewlekłą jaskrą z otwartym kątem przesączania</u> 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; |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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. |

EGS 2016; Siła zaleceń, I – silna (należy interpretować jako „zaleca się” albo „bardzo istotne w praktyce klinicznej”); II – słaba (należy interpretować jako „sugeruje się” lub „mniej istotne w praktyce klinicznej”). Poziom dowodów: A – wysoka (poparcie w wysokiej jakości badaniach z randomizacją); B – umiarkowana; C – niska (poparcie w badaniach obserwacyjnych); D – bardzo niska (konsensus zespołu EGS).

AAO 2016, Siła zaleceń (kluczowe rekomendacje dla opieki zdefiniowane przez system GRADE (ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń)). Silna rekomendacja – kiedy pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad niepożądanymi efektami lub odwrotnie, niepożądane efekty wyraźnie przeważają nad pożądanymi; Dyskrecyjna 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 Wytucznych)) 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 wytucznych odnośnie oceny wyników; Umiarkowana jakość – prawdopodobne, że dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność autorów wytucznych odnośnie oceny wyników; Niewystarczająca jakość – wysoce prawdopodobne, że dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność autorów wytucznych odnośnie oceny wyników i mogą zmienić tę ocenę; każda ocena wyników jest bardzo niepewna.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytucznych klinicznych dotyczące leczenia jaskry i nadciśnienia ocznego. Wszystkie wytuczne zaznaczają, iż przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę stopień obniżenia ciśnienia śródgałkowego, profil zdrowotny chorego, charakterystykę leków, tolerancję na lek, jakość życia oraz koszty terapii. We wszystkich wytucznych zaznaczono, iż w ramach farmakoterapii pierwszego rzutu rozpatruje się takie grupy leków jak: prostaglandyny/prostamidy, beta-blokery, alfa2-agoniści, inhibitory anhidrazy węglanowej. Zgodnie z wytucznymi, o ile nie jest to uniemożliwione przez przeciwwskazania, w pierwszej kolejności stosuje się analogi prostaglandyn w postaci kropli doocznnych. Do wyboru prostaglandyn skłaniają wysoka skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa i wygoda stosowania. Prostaglandyny są dawkowane raz dziennie, nie powodują istotnych ogólnych działań niepożądanych. Ponadto są najsilniejszymi lekami miejscowymi stosowanymi w leczeniu jaskry. Obniżają IOP o 25-35%. Powodują zwiększony odpływ cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową.

W wytucznych AAO 2016 i PTO 2017 podkreśla się, iż długotrwałe stosowanie leków zawierających konserwanty powoduje szkodliwy wpływ na powierzchnię oka. Należy rozważyć wybór leku bez środków konserwujących w przypadku choroby powierzchni oka i/lub alergii na konserwanty.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński Konsultant Wojewódzki w dz. okulistyki | płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki |
|--|--|---|
| Aktualnie stosowane technologie medyczne | <ul style="list-style-type: none"> - Latanoprost + Tymolol - Bimatoprost + Tymolol - Trawoprost + Tymolol - Tafluprost + Tymolol | <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie kroplami 2. Mikroinwazyjna chirurgia jaskry 3. Obserwacja w nadciśnieniu ocznym przy IOP poniżej 30 mmHg skorygowanym przez CCT |
| Technologia najtańsza | Brak dostępnych terapii łączonych (prostaglandyna + beta-bloker) bez konserwantów, nie ma możliwości porównania z obecnie ocenianą technologią. | Leczenie kroplami |
| Technologia najskuteczniejsza | Taptiqom wydaje się być najskuteczniejszą technologią, ponieważ skutecznie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe, podobnie do terapii łączonych obecnych na rynku, lecz z lepszą tolerancją wynikającą z braku konserwantu, co przekłada się na lepszą jakość życia pacjenta. Przestrzeganie zaleceń lekarza i w efekcie stwarza większe szanse na zahamowanie progresji neuropatii jaskrowej. | Mikroinwazyjna chirurgia jaskry |
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | Głównym problemem aktualnie związanym z leczeniem p-jaskrowym preparatami łączonymi (analog prostaglandyny + beta-bloker) stosowanych przewlekłe jest nasilenie objawów choroby powierzchni oka takich jako suchość oka, zaczerwienienie, łzawienie, uczucie ciała obcego, nadwrażliwość na światło, przemijające zaburzenia widzenia. Objawy te wpływają na zniechęcenie pacjentów do systematycznego stosowania kropli p-jaskrowych i przez to mogą prowadzić do postępu neuropatii jaskrowej. Jednym z czynników nasilających objawy choroby powierzchni oka są konserwanty zawarte w kroplach p-jaskrowych takich jak BAK. | Część pacjentów jest uczulona na dostępne na rynku leki przeciwjaskrowe. Taptiqom jest jedynym dostępnym na rynku produktem tafluprostu z timololem, który nie zawiera konserwantów i jest szansą terapeutyczną dla pacjentów niereagujących na leki lub uczulonych na pozostałe leki przeciwjaskrowe. |
| Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu | Wprowadzenie na rynek preparatów łączonych (analogi prostaglandyny + beta-bloker) nie zawierających konserwantów refundowanych przez NFZ, do których należy Taptiqom. | Jaskra stanowi drugą co do częstości przyczynę ślepoty na świecie i jedną z głównych w Europie. Według World Health Organization około 4,5 miliona ludzi na świecie jest niewidomych z powodu jaskry. Częstość występowania jaskry rośnie z każdą dekadą życia. Jaskra pierwotna otwartego kąta występuje u 1-2% osób rasy białej po 40 roku życia i jest zdecydowanie najpowszechniejsza w populacjach pochodzenia europejskiego. Spadek ostrości wzroku jest bezpośrednią konsekwencją procesu jaskrowego i może prowadzić do ograniczeń codziennego funkcjonowania i utraty autonomii, powodując w ten sposób pogorszenie jakości życia i znaczne obciążenie psychiczne. Oprócz znaczącego obniżenia ostrości wzroku, czynniki takie jak skutki uboczne stosowania leków, uczulenia na leki, koszty leczenia, niepokój wywołany przez samą diagnozę, może niekorzystnie wpłynąć na samopoczucie pacjenta. Pacjenci z jaskrą często mają problemy z ważnymi codziennymi czynnościami, takimi jak samodzielne poruszanie się, jazda samochodem, czytanie czy przygotowanie posiłków zwłaszcza gdy uszkodzenie jaskrowe jest zaawansowane w obu |

| Ekspert | prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński Konsultant Wojewódzki w dz. okulistyki | płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki |
|--|---|---|
| | | oczech. W związku z tym, że jaskra jest chorobą prowadzącą do nieodwracalnej ślepoty, zwiększenie liczby wizyt przesiewowych pozwoliłoby na wykrycie jaskry na wcześniejszym etapie co mogłoby spowodować zmniejszenie inwalidztwa spowodowanego praktyczną ślepotą. Również regularne kontrole stabilnego pacjenta z jaskrą w AOS co minimum 6 miesięcy, zwiększyłyby szanse na wykrycie pacjenta niestabilnego wymagającego modyfikacji leczenia lub interwencji chirurgicznej, |
| Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii | Podobnie do innych analogów prostaglandyn łączonych z beta-blokerami mogą występować: nadmierny wzrost rzęs, ściemnienia skóry powiek, zmiany zabarwienia tęczęwek, suchość oczu, uczucie ciała obcego, powierzchniowe punkcikowe zapalenie rogówki, nadmierne łzawienie. Ujemną stroną Taptiqomu jest brak możliwości zastosowania u kobiet w wieku rozrodczym (o ile nie stosują skutecznej metody zapobiegania ciąży), gdyż związek ten może powodować uszkodzenia płodu. Zawarte w kroplach Taptiqom, beta-blokery mogą wywołać skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą, nasilać objawy POChP, suchość oczu. | Cena wyższa niż pozostałe prostaglandyny z beta-blokerami. |
| Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii | Nie widzę tu zagrożenia nadużycia czy niewłaściwego stosowania. | Wpływ firm farmaceutycznych na profil stosowanych leków. |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii | Pacjenci chorujący na jaskrę pierwotną otwartego kąta leczeni preparatami łączonymi (analog prostaglandyny + beta-bloker), u których jeszcze przed wprowadzeniem leczenia rozpoznano chorobę powierzchni oka. | Tak. Są to: Pacjenci uczuleni na wiele leków przeciwjaskrowych. Pacjenci niereagujący na pozostałe grupy leków przeciwjaskrowych. |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii | <ol style="list-style-type: none"> 1. Nadwrażliwość na substancje czynne lub pomocnicze 2. Pacjenci z jaskrą neowaskularną 3. Jaskrą z zamkniętym kątem przesączania 4. Jaskrą wrodzoną 5. Kobiety w ciąży lub kobiety w wieku rozrodczym nie zabezpieczone skutecznie przed zajściem w ciążę 6. Dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia 7. Pacjenci z bezsoczewkowością, przerwaniami tylnej torby soczewki, z soczewkami przedniokomorowymi, z zapaleniem błony naczyniowej oka – potencjalnie zwiększone ryzyko obrzęku torbielowatego płamki | Tak. Są to: Pacjenci uczuleni na ten lek przeciwjaskrowy. Pacjenci niereagujący na stosowanie tego leku przeciwjaskrowego. |
| Inne uwagi | Brak | Taptiqom jest jednym dostępnym preparatem substancji czynnej tafluprostu z timololem. W związku z tym grupa pacjentów niereagujących lub uczulonych na pozostałe leki przeciwjaskrowe jest pozbawiona możliwości uzyskania refundacji za ten lek. Obecny trend w leczeniu zachowawczym jaskry to stosowanie leków jaskrowych bez konserwantów i z tego powodu lek powinien być refundowany. |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 88), obecnie w leczeniu jaskry finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje:

- latanoprost,
- latanoprost+ timolol,
- trawoprost,
- trawoprost+ timolol,
- bimatoprost
- bimatoprost + timolol,
- timolol.

Wszystkie powyżej wymienione leki są dostępne w ramach wykazu A w jednej grupie limitowej, za odpłatnością ryczałtową.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie Wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--|--|---|
| latanoprost+tymolol; trawoprost+tymolol; bimatoprost+tymolol | <p>„W ramach farmakoterapii wytyczne dopuszczają zastosowanie w monoterapii w pierwszej kolejności grupy leków takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prostaglandyny/prostamidy (tafluprost, latanoprost, bimatoprost lub trawoprost); • beta-blokery (np. tymolol); • alfa2-agoniści (np. brymonidyna); • inhbity anhidrazy węglanowej (np. brynzolamid, dorzolamid). <p>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.</p> <p>Obecnie wszystkie produkty złożone zarejestrowane w analizowanym wskazaniu zawierają beta-bloker (tymolol) w skojarzeniu z prostaglandyną/prostamidem (BIM+TYM, LAT+TYM, TRAW+TYM), anhydrazą węglanową (DOR+TYM) i beta2-agonistą (BRYM+TYM).</p> <p>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 tymolelem”.</p> | <p>Wybór komparatorów uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz są to preparaty finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.</p> |

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego Taptiqom (tafluprost+tymolol) stosowanego u dorosłych chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, 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 jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.”

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|--------------------|--|--|------------------------------|
| Populacja | <p><u>Bazy główne</u> 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.</p> <p>Do analizy będą również włączane badania dotyczące chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania, u których stwierdza się normalne ciśnienie śródgałkowe (NTG).</p> <p><u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych, bazy dodatkowe</u> Jak w bazach głównych</p> | <p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, jaskra z zamkniętym kątem przesączania</p> <p>Niezgodny z założonymi.</p> | - |
| Interwencja | <p><u>Bazy główne</u> 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.</p> <p><u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych, bazy dodatkowe</u> Jak w bazach głównych.</p> | <p>Niezgodna z kryteriami włączenia</p> <p>Niezgodny z założonymi.</p> | Zgodnie z ChPLTaflotan Multi |
| Komparatory | <p><u>Bazy główne</u> Refundowane w Polsce preparaty złożone zawierające prostaglandynę/prostamid i tymolol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • latanoprost+tymolol; • trawoprost+tymolol; | n/d | - |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|---|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> bimatoprost+tymolol Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy <u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</u> Jak w bazach głównych. <u>bazy dodatkowe</u> n/d | Niezgodny z założonymi. n/d | |
| Punkty końcowe | <u>Bazy główne</u> •ciśnienie śródgałkowe; •zdarzenia i działania niepożądane; •stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych <u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</u> Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: ciśnienie śródgałkowe; odpowiedź na leczenie; zdarzenia i działania niepożądane; stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych. <u>bazy dodatkowe</u> Profil bezpieczeństwa. | Niezgodne z założonymi Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi. Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. | Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych. |
| Typ badań | <u>Bazy główne</u> - Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz - Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Komentarz: Do analizy włączane będą wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 200 chorych. - Publikacje w językach: polskim, angielskim - Publikacje pełnotekstowe <u>Strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</u> - Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazy głównych. - Publikacje w językach: polskim i angielskim <u>Bazy dodatkowe</u> - Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. - Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe Publikacje w językach innych niż polski, angielski Abstrakty konferencyjne Niezgodne z założonymi. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski - Inne niż wymienione. - Publikacje w językach innych niż polski i angielski | - |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

Dodatkowo przeszukano:

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

Jako datę wyszukiwania podano 10.01.2020.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 19.06.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli nie odnaleźli dodatkowych badań.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do analizy klinicznej włączono 2 randomizowane badania kliniczne.

- badanie Suzuki 2018, na podstawie którego porównano skuteczność i bezpieczeństwo produktu złożonego TAF+TYM względem produktu złożonego LAT+TYM podawanych raz dziennie, rano (9:30 ± 1h);
- badanie Konstas 2018, włączone do analizy w celu uzupełnienia danych o skuteczności analizowanej interwencji, na podstawie którego dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego TAF+TYM (rano) względem TAF+TYM (wieczór).

Komentarz Analityka: Ze względu na fakt, że badanie Konstas 2018 nie zawiera porównania wnioskowanej technologii z komparatorem w niniejszej analizie odstępiono od przedstawienia jego wyników (wnioski z badania wskazano w rozdziale 4.2.3.1)

Dodatkowo włączono 3 badania obserwacyjne, jednoramienne dotyczące oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa produktu złożonego TAF+TYM:

- badanie Pillunat 2017;
- badanie Takagi 2016.
- badanie VISIONARY

Ponadto włączono 3 przeglądy systematyczne Hollo 2014, Hoy 2015 oraz Liu 2016.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| <p>Suzuki 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Santen Pharmaceutical Co., Ltd.;</p> | <p>RCT, prospektywne, otwarte, z grupą kontrolną, grupy równoległe, wieloośrodkowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 1:1 do grup TAF+TYM lub LAT+TYM przy użyciu internetowego, automatycznego systemu randomizacji;</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 6 (5,2%) ze 115 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy TAF+TYM: 2 (3,3%) z 60 chorych, w tym: po 1 (1,7%) chorym z powodu nie spełniania kryteriów włączenia do badania i braku danych uzyskanych w okresie leczenia; • z grupy LAT+TYM: 4 (7,3%) z 55 chorych, w tym: po 2 (3,6%) chorych z powodu spełniania kryteriów wykluczenia z badania i zalecenia stosowania niedozwolonych w badaniu leków;. <p>Okres obserwacji: 12 tyg. poprzedzone 4-tygodniowym okresem leczenia wstępnego (ang. run-in);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: było to badanie eksploracyjne, co oznaczało, iż nie przyjęto żadnej hipotezy badawczej, jednak oszacowania wie kości próby badanej dokonano na podstawie podejścia non-inferiority TAF względem LAT</p> <p>Interwencja badana: jedna kropla produktu złożonego TAF+TYM (Tapcom®, roztwór oftalmiczny zawierający 15 µg tafluprostu i 5 mg tymololu w 1 ml) podawana raz dziennie, rano (9:30 ± 1h) począwszy od kolejnego dnia po wizycie 2. Produkt zawierał środek konserwujący w postaci BAK w stężeniu 0,001%;</p> <p>Interwencja kontrolna: jedna kropla produktu złożonego LAT+TYM (Xalacom®, roztwór oftalmiczny zawierający 50 µg latanoprostu i 5 mg tymololu w 1 ml) podawana raz dziennie rano (9:30 ± 1h) począwszy od następnego dnia po wizycie 2. Produkt zawierał środek konserwujący w postaci BAK w stężeniu 0,02%.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥20 r.ż.; • pierwotna jaskra z otwartym kątem przesączania, w tym jaskra z normalnym ciśnieniem lub nadciśnieniem ocznym w co najmniej jednym oku; • chorzy wymagający zastosowania produktu złożonego z prostaglandyny i tymololu; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IOP >34 mmHg; • zaburzenia pola widzenia o ciężkim nasileniu (np. średnie odchylenie <-20 dB w analizatorze pola widzenia Humphreya) lub narażenie na ryzyko gwałtownego postępu zaburzenia pola widzenia w okresie badania; • choroba pozagałkowa, zapalenie lub zakażenie oka lub powiek, nieprawidłowości rogówki lub inne choroby, które uniemożliwiłyby dokładny pomiar IOP; • przebyta operacja keratorefrakcyjna lub leczenie chirurgiczne w obrębie przedniego odcinka rogówki, operacja śródgałkowa lub zabieg chirurgii laserowej jaskry w czasie 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub przebyta operacja jaskry (z wyjątkiem operacji laserowej); • brak uzyskanej reakcji na wcześniejsze leczenie prostaglandynami i beta-adrenolitykiem lub występowanie przeciwwskazania do stosowania tych leków. • W przypadku chorych, u których obydwójce oczu spełniało kryteria kwalifikacyjne, jako oko badane wybierano to o wyższym minimalnym IOP uzyskanym podczas wizyty 2. W przypadku kiedy IOP było jednakowe dla obu oczu, do badania wybierano prawe oko. <p>Liczebność populacji: Grupa badana TAF+TYM: N=58 Grupa kontrolna LAT+TYM: N=51</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe; • zmiana wartości IOP względem wartości początkowych; • średnia wartość IOP; • profil bezpieczeństwa; • zdarzenia niepożądane; • zaburzenia powierzchni oka (wartość SPK, stabilność filmu łzowego, przekrwienie oka); • ocena objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS (podrażnienie oka, ból oka, uczucie ciała obcego w oku, dyskomfort w oku); • stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych; |
| <p>Pillunat 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Santen Oy;</p> | <p>Badanie otwarte, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono łącznie 85 (7,3%) ze 1157 chorych włączonych do badania, w tym: 29 (2,5%) chorych z powodu problemów z tolerancją zastosowanego leczenia (najczęściej z powodu przekrwienia spojówek (9 (0,8%) chorych) oraz z powodu systemowej nietolerancji (7 (0,6%) chorych)), 25 (2,2%) chorych z powodu braku skuteczności terapii, 15 (1,3%) chorych z nieokreślonego</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> jaskra lub nadciśnienie oczne (zwłaszcza chorzy wykazujący niedostateczną kontrolę IOP i problemy z tolerancją po wcześniejszym leczeniu);</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak dostępnych danych dla właściwego okresu obserwacji (dane dla okresu obserwacji wynoszącego poniżej 4 tyg. lub powyżej 16 tyg.)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • - ciśnienie śródgałkowe; • średnia wartość ciśnienia śródgałkowego • częstość występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego; • profil bezpieczeństwa; • przekrwienie spojówek; • barwienie spojówek; • fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki (LIPCOF); • objawy oczne; |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| | <p>powodu, 7 (0,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (0,3%) chorych z powodu preferencji chorego, 3 (0,3%) chorych z powodu problemów z obsługą opakowań jednostkowych produktu leczniczego oraz po 1 (0,1%) chorym z powodu kosztów i braku spełnienia protokołu badania;</p> <p>Okres obserwacji: 4-16 tyg.;</p> <p>Interwencja badana: leczenie produktem złożonym TAF+TYM bez środków konserwujących podawanym 1 raz dziennie.</p> | | |
| <p>Takagi 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Santen Pharmaceutical Co., Ltd.;</p> | <p>Badanie prospektywne, post-marketingowe, jednoramiennie, wielośrodkowe</p> <p>Opis utraty chorych z badania: do 3 miesiąca utracono łącznie 42 (9,6%) z 439 chorych, w tym: 14 (33,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wszystkie zdarzenia miały charakter miejscowy), 13 (31,0%) chorych z powodu wycofania zgody na dalszy udział w badaniu, 9 (21,4%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia (4 (%) chorych z POAG, 2 (%) chorych z innym rodzajem jaskry oraz po 1 (%) chorym z NTG, OH i PACG), 6 (14,3%) chorych z powodu innych przyczyn;</p> <p>Okres obserwacji: 12,9 tygodnia (3 miesiące). Ogółem dla całego badania, okres obserwacji ustalono na maksymalnie 2 lata (ponad 1 rok) po rozpoczęciu leczenia TAF+TYM, a dane gromadzono w dwóch różnych etapach obserwacji: 0–3 miesiące i do 2 lat (ponad 1 rok);;</p> <p>Interwencja badana (TAF): wszyscy chorzy włączeni do badania stosowali TAF+TYM bez środków konserwujących;</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jaskra; • wysokie ciśnienie śródgałkowe; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przebyte leczenie TAF+TYM</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe: • zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego; • częstość występowania zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego; • profil bezpieczeństwa: • ciężkie działania niepożądane; • działania niepożądane; • przekrwienie spojówek; • barwienie rogówki; • stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych |
| <p>VISIONARY (publikacja Oddone 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Santen SA;</p> | <p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramiennie, wielośrodkowe</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 98 (17,0%) z 577 chorych, w tym: 13 (13,3%) chorych z powodu innych przyczyn, 12 (12,2%) chorych z powodu niskiej miejscowej tolerancji na zastosowaną terapię, 4 (4,1%) chorych z powodu nieprzestrzegania protokołu badania oraz 2 (2,0%) chorych z powodu niewystarczającej kontroli IOP. Dla pozostałych 67 (68,4%) chorych brakowało danych na ten temat;</p> <p>Okres obserwacji: 25,8 tygodnia (6 miesięcy);</p> <p>Interwencja badana: wszyscy chorzy włączeni do badania stosowali TAF+TYM PF podawany w postaci pojedynczej kropli do oka (oczu) rano lub wieczorem;</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli (≥ 18 r.ż.); • zdiagnozowana OAG lub OH; • leczenie PGA lub beta-blokerami w monoterapii w momencie włączenia do badania; • udokumentowana niewystarczająca kontrola IOP lub słaba tolerancja względem beta-blokerów lub PGA, która wiązała się z koniecznością zastosowania leczenia skojarzonego oraz uznanie przez jednego z okulistów w badaniu, że chory prawdopodobnie skorzysta na stosowaniu kropli do oczu bez konserwantów ; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyty zabieg chirurgiczny oka w czasie co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • przebyte leczenie TAF+TYM PF; • ciąża, karmienie piersią; • *jakiegokolwiek istniejące przeciwwskazanie względem zastosowania tafluprostu lub tymololu (zgodnie z ChPL). | <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie śródgałkowe: • zmiana wartości ciśnienia śródgałkowego; • częstość występowania zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego; • profil bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane; • działania niepożądane, w tym ciężkie działania niepożądane; • przekrwienie spojówek; • barwienie rogówki (CFS); • ocena stabilności filmu łzowego (test Schirmera, TBUT); • objawy oczne; • przestrzeganie przez chorego schematu leczenia w opinii badacza; • tolerancję terapii w opinii chorego. |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz badania Konstas 2018 znajduje się w rozdziale 12.6 AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

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

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy

| Domena | Badanie Suzuki 2018 | Ocena ryzyka błędu |
|--|---|----------------------|
| Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias) | | |
| Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation) | Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 1:1 do grup TAF+TYM lub LAT+TYM przy użyciu internetowego, automatycznego systemu randomizacji. | Niskie ryzyko błędu |
| Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment) | Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji | Ryzyko niejasne |
| Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias) | | |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Badanie otwarte | Wysokie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias) | | |
| Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Badanie otwarte | Wysokie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias) | | |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Utrata chorych z badania, a także poszczególne przyczyny ich utraty zostały przedstawione | Niskie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias) | | |
| Wybiórcze raportowanie | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników | Niskie ryzyko błędu |
| Inne rodzaje błędów (ang. other bias) | | |
| Inne źródła błędów | Badanie otwarte | Wysokie ryzyko błędu |

Badania obserwacyjne oceniono wg skali NICE, wszystkie badania uzyskały 7 na 8 punktów (w każdym punkcie odjęto, za brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „stosunkowo niska jakość badań randomizowanych (badania: Suzuki 2018 i Konstas 2018) dotyczących oceny TAF+TYM;
- brak badań dotyczących porównania bezpośredniego TAF+TYM względem TRAW+TYM oraz względem BIM+TYM;
- liczby chorych, u których stwierdzono wystąpienie lub brak zdarzenia obliczone na podstawie odsetków mogą nieznacznie odbiegać od rzeczywistych (nie zawsze wartość procentowa podana przez autorów

badania była wystarczająco dokładna do przeprowadzenia precyzyjnych obliczeń i w konsekwencji nie zawsze liczby chorych w podgrupach sumują się do 100% chorych ogółem);

- *dane z części analizowanych badań odczytano z wykresów, które nie zawsze były wysokiej jakości (badanie Pillunat 2017);*
- *część badań (badanie randomizowane Suzuki 2018 i badanie obserwacyjne Takagi 2016) dotyczy wyłącznie populacji azjatyckiej;*
- *brak zaślepienia w badaniach randomizowanych włączonych do analizy;*
- *w publikacji Konstas 2018 cała analiza skuteczności została przeprowadzona dla 2 grup: chorych stosujących TAF+TYM (rano) w porównaniu z grupą chorych przyjmującą TAF+TYM (wieczór) oddzielnie, natomiast ocenę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla obydwu grup;*
- *w publikacji Takagi 2016 ocenę bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji chorych (autorzy nie zaprezentowali oddzielnie wyników w podgrupie chorych, u których dokonano zmiany wcześniej stosowanej terapii na TAF+TYM);*
- *w publikacji Pillunat 2017 nie określono ściśle okresu obserwacji, natomiast podano zakres, który wynosił 4-16 tyg.;*
- *w badaniu Suzuki 2018 zastosowano produkt złożony TAF+TYM zawierający środek konserwujący w postaci BAK, przy czym należy podkreślić, że stężenie tego konserwantu było niższe niż w produkcie złożonym stosowanym w grupie kontrolnej, tj. LAT+TYM;*
- *w badaniach obserwacyjnych nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących nazw zastosowanych skal oceny np. objawów ocznych, stąd istnieje niepewność co do spójności w wynikach przedstawionych w badaniu Suzuki 2018 oraz Pillunat 2017 i jednocześnie ograniczona jest możliwość odniesienia wyników uzyskanych w badaniu randomizowanym na wyniki raportowane w badaniu odzwierciedlającym praktykę kliniczną leczenia jaskry.”*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania wnioskowanego preparatu z komparatorami TRAW+TYM i BIM+TYM. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Taptiqom z tymi komparatorami. Nie przeprowadzono wyszukiwania uzupełniającego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, czy zestawienia wyników dla ww. komparatorów.
- Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił badanie Konstas 2018. W opinii Analityków badanie to nie spełnia kryteriów kwalifikacji do przeglądu Wnioskodawcy, ponieważ zawiera porównanie stosowania TAF+TYM rano i wieczorem.
- Badanie randomizowane Suzuki 2018, zawierające porównanie wnioskowanej technologii z LAT+TYM było badaniem otwartym, w którym udział wzięła stosunkowo niewielka grupa pacjentów, co obniża jego jakość. Ponadto badanie to odnosi się do oceny TAF+TYM zawierającego konserwant, zaś oceniany preparat Taptiqom nie zawiera konserwantów.
- W badaniu Suzuki 2018 22,4% pacjentów w grupie badanej i 19,6% pacjentów w grupie kontrolnej stanowili pacjenci z normalnym ciśnieniem śródgałkowym. W badaniu nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów.
- Zgodnie z ChPL Taptiqom wskazaniem do leczenia jest jaskra z otwartym kątem lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u pacjentów, 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. We włączonym badaniu nie odniesiono się do wcześniejszego leczenia pacjentów. W kryteriach wyluczenia do badania wskazano jedynie „brak uzyskanej reakcji na wcześniejsze leczenie prostaglandynami i beta-adrenolitykiem lub występowanie przeciwwskazania do stosowania tych leków”, co może sugerować, że pacjenci byli wcześniej leczeni omawianymi lekami. Brakuje jednak szczegółowych informacji na ten temat.
- W AKL brak jest długookresowych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Okres obserwacji pacjentów w przedstawionych badaniach wynosił od 4 do 25,9 tygodni.
- W badaniach brak jest oceny jakości życia pacjentów

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

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

W badaniu Suzuki 2018 oceniano wartości ciśnienia śródgałkowego po 12 tygodniach.

Dla porównania TAF+TYM i LAT+TYM nie uzyskano znamiennej statystycznie różnicy w przypadku oceny średnich wartości IOP jak również zmiany wartości IOP względem wartości początkowych. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Średnia wartość ciśnienia śródgałkowego dla porównania TAF względem LAT

| Badanie | Punkt końcowy | OBS | TAF+TYM | | LAT+TYM | | MD (95% CI) | IS* |
|-------------|---|------------------------------------|--------------|----|--------------|----|---------------------|-----|
| | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| Suzuki 2018 | Ciśnienie śródgałkowe (średnia zmiana wartości po 12 tyg. Względem wartości początkowych) | 12 (wartość min.) | -0,57 (1,84) | 58 | -0,80 (1,39) | 51 | 0,23 (-0,38; 0,84) | NIE |
| | | 12 (pomiar 4-6h po podaniu leku)58 | -0,31 (1,86) | | 0,07 (1,51) | | -0,38 (-1,01; 0,25) | NIE |
| | Ciśnienie śródgałkowe [mmHg] (średnia wartość) | 12 (wartość min.) | 16,8 (2,1) | | 16,4 (1,8) | | 0,40 (-0,33; 1,13) | NIE |
| | | 12 (pomiar 4-6h po podaniu leku) | 15,8 (2,4) | | 15,6 (2,3) | | 0,20 (-0,68; 1,08) | NIE |

* na podstawie informacji przedstawionej przez autorów badania

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano w badaniu Suzuki 2018 łącznie u 14 chorych, spośród których 6 (10,0%) stanowili chorzy z grupy TAF+TYM a 8 (14,5%) stanowili chorzy z grupy kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

U żadnego chorego nie odnotowano ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz niespodziewanego zdarzenia niepożądanego. Z kolei działania niepożądane stwierdzono u 2 chorych z grupy TAF+TYM oraz żadnego chorego z grupy kontrolnej. Zaobserwowana różnica również nie była istotna statystycznie. Co więcej, żadne z działań niepożądanych nie spowodowało przerwania stosowanej terapii i wszystkie ustąpiły w czasie leczenia.

Tabela 13. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania TAF+TYM względem LAT+TYM

| Badanie | Punkt końcowy | OBS [tyg.] | TAF+TYM | | LAT+TYM | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS | |
|-------------|--------------------------------------|------------|--------------------------------|---------|----------|---------|-------------------|---------------------|--------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Suzuki 2018 | Zdarzenia niepożądane ogółem | 12 | 6 (10,0) | 60 | 8 (14,5) | 55 | 0,65 (0,21; 2,02) | -0,05 (-0,17; 0,07) | NIE | |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane | | 0 (0,0) | 60 | 0 (0,0) | 55 | n/o | 0,00 (-0,03; 0,03) | NIE | |
| | Niespodziewane zdarzenia niepożądane | | 0 (0,0) | 60 | 0 (0,0) | 55 | n/o | 0,00 (-0,03; 0,03) | NIE | |
| | Działania niepożądane* | | Ogółem | 2 (3,3) | 60 | 0 (0,0) | 55 | 6,91 (0,43; 112,20) | 0,03 (-0,02; 0,09) | NIE |
| | | | Tępe uczucie w oku (ang. dull) | 1 (1,7) | 60 | 0 (0,0) | 55 | 6,80 (0,13; 343,88) | 0,02 (-0,03; 0,06) | NIE |
| | | | SPK | 1 (1,7) | 60 | 0 (0,0) | 55 | 6,80 (0,13; 343,88) | 0,02 (-0,03; 0,06) | NIE |

Zaburzenia powierzchni oka

W ramach oceny bezpieczeństwa analizie poddano występujące w trakcie trwania badania zaburzenia powierzchni oka, wyrażone za pomocą parametrów takich jak, wartość SPK, stabilność filmu łzowego, przekrwienie oka. W żadnym z punktów nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Sbiektywne objawy oczne

W 6 tygodniu badania w ramach oceny bezpieczeństwa analizie poddano występujące w trakcie trwania badania subiektywne objawy oczne. Oceny tej dokonano za pomocą kwestionariusza objawów ocznych (OSS, ang. *ocular symptom scores*), który chorzy wypełniali podczas 2 i 3 wizyty (odpowiednio 0 i 6 tydzień badania). Składał się on z 4 stopniowej skali, pozwalającej ocenić nasilenie danego objawu: 0 – brak objawu, 1 – niewielkie nasilenie objawu, 2 – łagodne nasilenie objawu oraz 3 – umiarkowane do ciężkiego nasilenie objawu.

Wyniki analizy wskazują na znamienne statystycznie niższe wartości w skali oceny podrażnienia oka oraz bólu oka w grupie TAF+TYM w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej uzyskane w czasie 6 tygodni względem wartości początkowych.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny uczucia ciała obcego w oku oraz uczucia dyskomfortu w oku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Średnia zmiana wartości podrażnienia oka po 6 tygodniach względem wartości początkowych

| Badanie | Punkt końcowy | OBS [tyg.] | TAF+TYM | | LAT+TYM | | MD (95% CI) | IS** |
|---|----------------------------|------------|--------------|----|--------------|----|----------------------|-------------|
| | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N* | | |
| Ocena objawów ocznych na podstawie kwestionariusza OSS (0-3) | | | | | | | | |
| Suzuki 2018 | Podrażnienie oka | 6 | -0,8 (0,9) | 58 | -0,2 (0,8) | 50 | -0,60 (-0,92; -0,28) | TAK p<0,001 |
| | Ból oka | | -0,2 (0,5) | 58 | 0,0 (0,5) | 50 | -0,20 (-0,39; -0,01) | TAK p=0,046 |
| | Uczucie ciała obcego w oku | | 0,0 (0,5) | 58 | 0,1 (0,7) | 50 | -0,10 (-0,33; 0,13) | NIE p=0,182 |
| | Uczucie dyskomfortu w oku | | -0,1 (0,7) | 58 | 0,0 (0,9) | 50 | -0,10 (-0,41; 0,21) | NIE p=0,978 |

*brak danych dla jednego chorego w grupie LAT+TYM - dane jednego chorego w tej w grupie zostały wykluczone z oceny objawów ocznych, ponieważ chory ten dodatkowo stosował hialuronian sodu i diquafosol sodu w trakcie trwania badania

**p-wartość podana przez autorów publikacji dla testu Wilcozona dla grup zależnych

4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena skuteczności praktycznej TAF+TYM na podstawie badań obserwacyjnych

Ocena produktu złożonego TAF+TYM u chorych, u których dokonano zmiany terapii po uprzednim leczeniu innymi lekami przeciwjaskrowymi wykazała skuteczność analizowanej interwencji.

Wyniki badania *Takagi 2016* wskazują na znamiennej statystycznie redukcję średnich wartości ciśnienia śródgałkowego w czasie od 4,3 do 12,9 tygodnia względem wartości początkowych. Analogiczne wyniki uzyskano na podstawie badania *Pillunat 2017*, w którym wykazano znamiennej statystycznie redukcję średnich wartości IOP względem danych początkowych w czasie od 4 do 16 tygodni. Otrzymane wyniki świadczą o uzyskiwaniu przez chorych korzyści klinicznej powstałej na skutek zmiany dotychczas stosowanej terapii na produkt złożony TAF+TYM.

Analiza częstości występowania zmian wartości ciśnienia śródgałkowego przeprowadzona na podstawie badania *Takagi 2016* w populacji chorych po uprzednim leczeniu co najmniej 1 lekiem wykazała, że najczęściej redukcję IOP o co najmniej 2 mmHg obserwowano w podgrupie chorych poddanych uprzednio terapii lekiem z grupy prostaglandyn oraz w podgrupie chorych leczonych uprzednio LAT w monoterapii. Zmiana dotychczas stosowanej terapii na produkt złożony TAF+TYM w każdej z podgrup wiązała się z uzyskaniem korzystnego efektu zdrowotnego u wysokich odsetków chorych.

Wyniki dotyczące średnich wartości IOP uzyskane w obserwacyjnym badaniu *Pillunat 2017* wskazują, że po zmianie dotychczasowej terapii na TAF+TYM obniżenie IOP odnotowano ogółem u 89,5% badanych.

Wyniki badania *VISIONARY* uzyskane w czasie 26 tygodni wskazują na wysoką skuteczność TAF+TYM. Korzystny efekt zdrowotny uzyskany po zmianie terapii na TAF+TYM w czasie 4 tygodni utrzymywał się w długim okresie obserwacji. Co więcej, 84,7% badaczy uznało terapię TAF+TYM za znacznie skuteczniejszą od terapii stosowanych uprzednio. W okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni odsetki chorych, u których odnotowano redukcję IOP o co najmniej 20%, 25%, 30% i 35% były wysokie i wynosiły odpowiednio 69,2%, 53,6%, 40% oraz 25,8%.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach

Tabela 15. Zmiana wartości IOP u chorych, u których dokonano zmiany dotychczasowej terapii na produkt złożony TAF+TYM względem wartości początkowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Populacja | OBS [tyg.]* | TAF+TYM | | IS** |
|--------------------------------|--|--|---------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | Średnia (SD) | N | |
| <i>VISIONARY</i> (Oddone 2020) | Średnia zmiana wartości IOP względem wartości początkowej [mmHg] | Ogółem | 4 | -5,4 (3,76)*** | 541 | TAK p<0,0001 |
| <i>Takagi 2016</i> | | | 4,3 | -2,1 (2,7) | 181 | TAK p<0,001 |
| <i>Takagi 2016</i> | | | 8,6 | -2,5 (3,1) | 174 | TAK p<0,001 |
| <i>VISIONARY</i> (Oddone 2020) | | | 12 | -5,9 (3,90)^ | 503 | TAK p<0,0001 |
| <i>Takagi 2016</i> | | | 12,9 | -2,4 (3,1) | 162 | TAK p<0,001 |
| <i>VISIONARY</i> (Oddone 2020) | | 26 | -5,7 (4,11)^^ | 577 | TAK p<0,0001 | |
| <i>Takagi 2016</i> | | Chorzy stosujący wcześniej PGA w monoterapii | 4,3 | -2,8 (2,1) | 95 | TAK p<0,001 |
| | | | 8,6 | -3,1 (3,2) | 85 | TAK p<0,001 |
| | | | 12,9 | -2,9 (3,3) | 84 | TAK p<0,001 |
| | | | 26 | -5,4 (4,04)^^^ | 577 | TAK p<0,0001 |
| <i>Takagi 2016</i> | | | 4,3 | -3,2 (2,4) | 36 | TAK p<0,001 |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Populacja | OBS [tyg.]* | TAF+TYM | | IS** | | |
|----------------------|---------------|---|-------------|---|------|--------------|-----|--------------|
| | | | | Średnia (SD) | N | | | |
| | | Chorzy stosujący wcześniej LAT | 8,6 | -3,8 (4,3) | 26 | TAK p<0,001 | | |
| | | | 12,9 | -3,3 (2,7) | 24 | TAK p<0,001 | | |
| | | Chorzy stosujący wcześniej TRAW | 4,3 | -2,1 (1,6) | 10 | TAK p=0,003 | | |
| | | | 8,6 | -1,9 (1,6) | 9 | TAK p=0,008 | | |
| | | | 12,9 | -2,8 (2,8) | 9 | TAK p=0,016 | | |
| | | Chorzy stosujący wcześniej TAF | 4,3 | -2,7 (2,0) | 43 | TAK p<0,001 | | |
| | | | 8,6 | -3,1 (2,9) | 38 | TAK p<0,001 | | |
| | | | 12,9 | -2,5 (4,0) | 40 | TAK p<0,001 | | |
| | | Takagi 2016 | | Chorzy stosujący wcześniej beta-blokery w monoterapii | 4,3 | -2,5 (1,9) | 18 | TAK p<0,001 |
| | | | | | 8,6 | -2,6 (2,5) | 14 | TAK p=0,002 |
| | | | | | 12,9 | -4,1 (2,1) | 17 | TAK p<0,001 |
| | | VISIONARY (Oddone 2020) | | | 26 | -6,6 (4,16)# | 577 | TAK p<0,0001 |
| Takagi 2016 | | Chorzy stosujący wcześniej PGA+TYM w monoterapii | 4,3 | -1,6 (2,2) | 28 | TAK p<0,001 | | |
| | | | 8,6 | -1,9 (2,3) | 36 | TAK p<0,001 | | |
| | | | 12,9 | -1,3 (3,1) | 25 | TAK p=0,04 | | |
| | | Chorzy stosujący wcześniej LAT+TYM | 4,3 | -1,3 (2,5) | 13 | NIE p=0,08 | | |
| | | | 8,6 | -1,9 (2,6) | 16 | TAK p=0,01 | | |
| | | | 12,9 | -1,5 (2,5) | 13 | TAK p=0,049 | | |
| | | Chorzy stosujący wcześniej TRAW+TYM | 4,3 | -1,8 (1,9) | 15 | TAK p=0,002 | | |
| | | | 8,6 | -1,9 (2,2) | 20 | TAK p=0,001 | | |
| | | | 12,9 | -1,1 (3,7) | 12 | NIE p=0,315 | | |
| | | Chorzy stosujący wcześniej terapię złożoną (PGA, beta-bloker) | 4,3 | -0,4 (2,7) | 22 | NIE p=0,458 | | |
| | | | 8,6 | -0,7 (3,5) | 22 | NIE p=0,339 | | |
| | | | 12,9 | -0,4 (2,1) | 20 | NIE p=0,408 | | |

*OBS przeliczono z podanych w publikacji miesięcy (1 miesiąc: 4,3 tygodnia) na tygodnie w celu ujednoczenia okresów obserwacji we wszystkich analizowanych badaniach

**wartość p podana przez autorów badania

***redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 23,7%

^redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 25,6%

^^redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 24,9%

^^^redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 23,6%

#redukcja w stosunku do wartości początkowych wyniosła 28,5%

Tabela 16. Zmiana wartości IOP u chorych, u których dokonano zmiany dotychczasowej terapii na produkt złożony TAF+TYM względem wartości początkowych

| Badanie | Punkt końcowy | Podgrupa | | OBS [tyg.] | TAF+TYM (wartość początkowa) | | TAF+TYM (wartość końcowa) | | Zmiana (%)* | IS** |
|-------------------------|---|--|-------------------------------|------------|------------------------------|------------|---------------------------|---------|-------------|--------------|
| | | | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| Pillunat 2017 | Średnia wartość IOP początkowa i końcowa [mmHg] | Chorzy ogółem | | 4-16 | 21,4 (4,6) | 1075 | 16,5 (3,4) | 1075 | -22,9 | TAK p<0,001 |
| | | Chorzy leczeni PGA | Ogółem*** | | 21,0 (3,7) | 338 | 16,3 (3,6) | 338 | -22,3 | TAK p<0,001 |
| | | | LAT z konserwantami | | 20,9 (3,3) | 113 | 16,2 (2,9) | 113 | -22,6 | TAK p<0,001 |
| | | | LAT bez konserwantów | | 21,4 (3,5) | 59 | 16,7 (3,8) | 59 | -21,7 | TAK p<0,001 |
| | | | BIM z konserwantami*** | | 20,3 (4,2) | 53 | 16,2 (5,0) | 53 | -20,4 | TAK p<0,001 |
| | | | TRAW z konserwantami | | 21,9 (4,3) | 40 | 15,9 (3,3) | 40 | -27,1 | TAK p<0,001 |
| | | | TAF z konserwantami | | 20,2 (2,9) | 34 | 16,6 (3,5) | 34 | -18,0 | TAK p<0,001 |
| | | | TAF bez konserwantów | | 21,2 (3,9) | 37 | 16,1 (3,0) | 37 | -24,0 | TAK p<0,001 |
| | | | Chorzy leczeni beta-blokerami | | 22,4 (3,3) | 163 | 16,7 (2,7) | 163 | -25,4 | TAK p<0,001 |
| | | Chorzy leczeni inhibitorami anhidrazy węglanowej | 20,9 (3,7) | | 48 | 15,7 (2,8) | 48 | -25,0 | TAK p<0,001 | |
| | | Chorzy leczeni agonistą alfa-2 | 23,1 (5,1) | | 28 | 16,7 (3,4) | 28 | -27,6 | TAK p<0,001 | |
| | | PGA+beta-bloker (TYM) | Ogółem | | 19,1 (4,1) | 163 | 16,7 (3,1) | 163 | -12,7** | TAK p<0,001 |
| | | | LAT+TYM | | 20,2 (4,3)^ | 47 | 17,0 (3,3)^ | 47 | -15,8 | TAK p<0,001 |
| | | | BIM+TYM^^ | | 18,4 (3,4)^ | 80 | 16,2 (3,1)^ | 80 | -12,0 | TAK p<0,001 |
| | | | TRAW+TYM | | 19,8 (4,9)^ | 36 | 17,6 (3,0)^ | 36 | -11,1 | NIE p=0,058 |
| | | CAI+beta-bloker (TYM) | 20,7 (4,2) | | 66 | 16,7 (2,9) | 66 | -19,3** | TAK p<0,001 | |
| | | Pozostałe kombinacje leków (TAF+TYM) | 21,7 (4,1) | | g^^ | 15,9 (2,3) | g^^ | -26,7** | TAK p<0,007 | |
| | | Chorzy wcześniej leczeni PGA/beta-bloker | 18,7 (3,3) | | 55 | 16,0 (3,2) | 55 | -14,4 | TAK p<0,001 | |
| | | Chorzy wcześniej leczeni PGA/CAI | 20,8 (3,7) | | 18 | 17,2 (4,7) | 18 | -17,6 | TAK p=0,007 | |
| | | Chorzy wcześniej leczeni ≥3 aktywnymi substancjami | 20,8 (6,3) | | 35 | 17,8 (7,2) | 35 | -14,3 | TAK p=0,005 | |
| VISIONARY (Oddone 2020) | | Chorzy wcześniej leczeni PGA [#] | LAT | 26 | 22,3 (4,93) | 201 | b/d | b/d | -25,9 | TAK p<0,0001 |
| | | | TAF | | 20,8 (3,29) | 87 | b/d | b/d | -22,7 | TAK p<0,0001 |
| | | | TRAW | | 20,0 (3,90) | 63 | b/d | b/d | -21,3 | TAK p<0,0001 |
| | | | BIM | | 20,6 (4,39) | 64 | b/d | b/d | -20,5 | TAK p<0,0001 |

| Badanie | Punkt końcowy | Podgrupa | OBS [tyg.] | TAF+TYM (wartość początkowa) | | TAF+TYM (wartość końcowa) | | Zmiana (%)* | IS** |
|---------|---------------|--|---------------|---------------------------------|-----|------------------------------|-----|----------------|----------------|
| | | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| | | Zmiana terapii na TAF+TYM z powodu braku wystarczającej kontroli IOP | | b/d | b/d | b/d | 469 | -26,6 | TAK p<0,001 |
| | | Zmiana terapii na TAF+TYM z powodu słabej tolerancji wcześniejszej terapii (bez względu na kontrolę IOP) | | b/d | b/d | b/d | 106 | -19,6 | TAK p<0,001 |

*wartość zmiany określona przez autorów badania

**IS określona przez autorów badania

***przed zmianą zastosowanego leczenia dwóch chorych przyjmowało bimatoprost bez konserwantów. IOP obniżono u obu chorych odpowiednio z 17 do 15 mmHg i z 18 do 15 mmHg. Z powodu małej liczebności populacji w tej podgrupie rozważanych dwóch chorych nie uwzględniono w ocenie statystycznej i w konsekwencji liczby chorych w podgrupach nie sumują się do N=338 a do N=336

^wartości odczytane z wykresu

^^dodatkowo średnia wartość IOP u niewielkiej podgrupy chorych (n=7) wśród chorych stosujących wcześniej leczenie produktem złożonym BIM+TYM bez konserwantów uległa zmniejszeniu z 15,7 (SD=3,2) mmHg (wartość początkowa) do 14,9 (SD=2,3) mmHg (wartość końcowa), ze zmianą wynoszącą -5,1%. Różnica w rozważanej populacji nie była istotna statystycznie (p=0,29)

^^^trzech chorych leczono produktem złożonym pilokarpina+beta-bloker i sześciu chorych leczono produktem złożonym agonista alfa-2+beta-bloker

#autorzy nie przedstawili informacji na temat obecności środków konserwujących w poszczególnych PGA

Bezpieczeństwo

Badanie Takagi 2016.

W badaniu Takagi 2016 czasie 12,9 tyg. łącznie zaobserwowano 5,7% działań niepożądanych ogółem. Ciężkie działania niepożądane, takie jak zwiększone ciśnienie krwi, astenia oraz dyskomfort w klatce piersiowej odnotowano u 0,5% chorych.

W badaniu nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany średniej stopnia przekrwienia spojówek w całym okresie obserwacji, a średni stopień barwienia rogówki uległ obniżeniu z 0,2 do 0,1 punktu, przy czym redukcja ta nie była znamienna statystycznie.

Badanie VISIONARY.

W okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni wykazano, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 17,2% chorych. Większość zdarzeń stanowiły zaburzenia inne niż ciężkie a około połowę z nich zaklasyfikowano jako działania niepożądane. Ciężkie działanie niepożądane odnotowano u jednego chorego (0,2% chorych).

W badaniu wykazano znamienne statystycznie redukcję odsetków chorych, u których odnotowano przekrwienie spojówek w czasie 4, 12 i 26 tygodni (zarówno w populacji ogólnej jak i podgrupach). W każdym z analizowanych okresów obserwacji odnotowano również znamienne statystycznie redukcję stopnia barwienia rogówki fluoresceiną.

Ocena stabilności filmu łzowego przeprowadzona została na podstawie testu Schirmera oraz TBUT. Wykazano korzystny wpływ analizowanej interwencji na poprawę parametru TBUT (zmiana istotna statystycznie w czasie 4, 12 i 26 tygodni względem wartości początkowej). Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie zmiany wyniku w teście Schirmera.

W badaniu wykazano znamienne statystycznie redukcję nasilenia objawów suchego oka, podrażnienia, swędzenia oraz uczucia ciała obcego w oku. Autorzy badania wskazali również, iż w ocenie badaczy redukcja nasilenia objawów ocznych w czasie 26 tygodni porównaniu do ich nasilenia na początku udziału w badaniu była widoczna u 63,6% chorych.

Badanie Pillunat 2017

Dla okresu obserwacji wynoszącego od 4 do 16 tygodni wyniki badania wskazują na znamienne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych, u których po zmianie terapii na TAF+TYM stwierdzono występowanie przekrwienia spojówek (zarówno dla chorych ogółem, jak i w podgrupach badania).

Wykazano znamienne statystycznie redukcję częstości występowania barwienia spojówek (wynik ogółem oraz w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz stopień nasilenia barwienia) z wyjątkiem podgrupy chorych, którzy uprzednio było poddani terapii skojarzonej w postaci prostaglandyny i tymololu, dla których nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy.

Częstość występowania fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki odnotowana w badaniu uległa znamiennej statystycznie redukcji w każdej z ocenianych grup chorych, za wyjątkiem populacji chorych wcześniej leczonych PGA ogółem, gdzie liczba chorych, u których po leczeniu fałdy te występowały okazała się być znamiennej statystycznie większa w porównaniu z wartością przed zastosowaniem terapii. W podgrupie chorych uprzednio poddanych terapii skojarzonej z PGA i TYM nie odnotowano znamiennej statystycznie redukcji odsetka chorych. Analogiczne wyniki uzyskano dla podgrup z uwzględnieniem stopnia nasilenia fałdów spojówkowych.

Wyniki dotyczące oceny objawów ocznych wskazują, że zmiana terapii na TAF+TYM wiązała się ze znamiennej statystycznie redukcją częstości występowania każdego z analizowanych objawów. Korzystny profil bezpieczeństwa TAF+TYM obserwowano również w przypadku analizy częstości występowania poszczególnych objawów ocznych z uwzględnieniem stopnia nasilenia każdego z nich.

Informacje na podstawie badania Konstas 2018

Wyniki badania randomizowanego Konstas 2018 dotyczącego porównania produktu złożonego TAF+TYM stosowanego rano względem stosowanego wieczór wskazują na wyższą skuteczność leczenia w grupie chorych przydzielonych do stosowania leku wieczór. Istotnym dla oceny skuteczności terapii jest dokonanie oceny fluktuacji dobowych IOP, w odniesieniu do których również wykazano istotną statystycznie przewagę dawkowania wieczornego nad porannym (okołodobowe wahania wartości IOP w grupie chorych przyjmujących TAF+TYM wieczorem były niższe).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 71,4% chorych.

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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Ponad 484 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Taptiqom w badaniach klinicznych. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem było przekrwienie spojówek/oczu. Wystąpiło ono u około 7% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych w Europie; w większości przypadków było łagodne, a u 1,2% pacjentów wiązało się z przerwaniem leczenia.

Tabela 17. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Taptiqom

| Działania niepożądane | | Częstość występowania |
|-----------------------------|--|-----------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Niezbyt często |
| Zaburzenia w obrębie oka | Przekrwienie spojówek/oka, świąd oka, ból oka, zmiany rzęs (wzrost długości, grubości i liczby rzęs), zmiana koloru rzęs, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nieostre widzenie, światłowstręt | Często |
| | Nieprawidłowe odczucia w oku, suchość oka, dyskomfort w oku, zapalenie spojówek, rumień powieki, reakcja alergiczna w oku, obrzęk powieki, powierzchniowe punkcikowe zapalenie rogówki, nasilone łzawienie, zapalenie komory przedniej, astenopia (niepomoga widzenia), zapalenie brzegów powiek | Niezbyt często |

Źródło: ChPL Taptiqom

Komunikaty dot. bezpieczeństwa

URPL

W komunikacie URPL z 2015r. wskazano:

- 3 istotne zidentyfikowane ryzyka: Hiperpigmentacja, Zaburzenia układu oddechowego, (tj. astma oskrzelowa, astma oskrzelowa w wywiadzie lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc), choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca
- 6 rodzajów istotnie potencjalnego ryzyka (Choroby związane z zaburzeniami krążenia krwi, Maskowanie objawów niskiego stężenia cukru we krwi u chorych z cukrzycą, Maskowanie objawów nadczynności gruczołu tarczycy, Znieczulenie do zabiegu chirurgicznego, Odwarstwienie naczyń, Reakcja anafilaktyczna) z których pierwsze 4 zostały opisane jako ryzyko o potencjalnie niskim poziomie.

<http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Taptiqom.RMP.pdf> (dostęp 21.07.2020)

WHO

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

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

<http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 21.07.2020).

4.3. Komentarz Agencji

Ocenę skuteczności preparatu Taptiqom oparto o otwarte randomizowane badanie kliniczne Suzuki 2018, w którym pacjenci stosowali TAF+TYM oraz LAT+TYM. Wyniki wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi wskazaniami w zakresie zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego. W zakresie bezpieczeństwa terapia TAF+TYM wiązała się z uzyskaniem niższych niż w grupie kontrolnej wartości w skali oceny podrażnienia oka oraz bólu oka w czasie 6 tygodni względem wartości początkowych. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Należy jednak podkreślić, że badanie włączone do analizy charakteryzowało się ograniczeniami związanymi m.in. brakiem zaślepienia, niską liczebnością pacjentów, krótkim okresem obserwacji, brakiem analizy w podgrupach wydzielonych ze względu na wartość ciśnienia śródgałkowego, czy też brakiem informacji o wcześniejszym leczeniu.

Należy również podkreślić, że ramach analizy nie przedstawiono porównania skuteczności TAF+TYM względem pozostałych komparatorów, co ogranicza wnioskowanie na podstawie analizy klinicznej.

Wnioskodawca w ramach przeglądu przedstawił również wyniki 3 badań obserwacyjnych dot. stosowania schematu TAF+TYM w ocenianym wskazaniu. Wyniki wskazują na możliwą skuteczność terapii w redukcji ciśnienia śródgałkowego.

Analiza kliniczna zawierała również wyniki 3 przeglądów systematycznych. Wnioski z włączonych donesień wskazują na możliwe korzyści kliniczne. W przeglądzie systematycznym LIU 2016 wskazano także, że zastosowanie produktów złożonych zawierających TYM pozwoliło na większe obniżenie wartości IOP w porównaniu z przyjmowaniem monoterapii PGA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z analizą wnioskodawcy celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku zawierającego tafluprost i tymolol (Taptiqom) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

Analiza minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). Koszty tafluprostu w skojarzeniu z tymololem (TAF+TIM) porównano z kosztami innych analogów prostaglandyny w skojarzeniu z tymololem (PGA+TIM), w tym bimatoprostu, latanoprostu i trawoprostu z tymololem.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty tafluprostu w skojarzeniu z tymololem zgodnie ze złożonym wnioskiem oraz koszty innych analogów prostaglandyny na podstawie aktualnej listy leków refundowanych. Dawkowanie za odpowiednimi ChPL.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej

| Parametr | TAF+TIM | PGA+TIM |
|----------------------------|------------|------------|
| Perspektywa NFZ | | |
| Koszt leczenia [zł] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt inkrementalny [zł] | [redacted] | |
| Perspektywa wspólna | | |
| Koszt leczenia [zł] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt inkrementalny [zł] | [redacted] | |

5.2.2. Wyniki analizy progowej

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono analiza deterministyczną. W analizie deterministycznej uwzględniono

. Analiza wrażliwości prawidłowa. Wyniki stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | NIE | Przedstawiono CMA – podejście prawidłowe. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | - |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | - |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | NIE | Przyjęto roczny horyzont czasowy w ramach CMA – podejście prawidłowe. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | nd | Przedstawiono CMA. |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | NIE | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | nd | Przedstawiono CMA. |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | nd | Przedstawiono CMA. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przedstawiono deterministyczną analizę wrażliwości. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych analiz. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych porównujących wnioskowaną technologię ze zidentyfikowanymi komparatorami.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Taptiqom (tafluprost+tymolol) w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i Analizą kliniczną stanowią dorośli chorzy w powyższym wskazaniu, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię betaadrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego,
- wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym u dorosłych chorych, 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.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Taptiqom ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Taptiqom we wnioskowanym wskazaniu, w ramach wspólnej grupy limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analiza wrażliwości

Tabela 20. Populacja docelowa w perspektywie BIA

| Wariant | I rok refundacji | II rok refundacji |
|------------|------------------|-------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową zdefiniowano jako liczbę pacjentów stosujących leki z grupy jednoskładniowych PGA, oszacowaną na podstawie danych NFZ. Na podstawie danych NFZ Wnioskodawca wskazał utrzymanie się ilości zrefundowanych miesięcznie DDD PGA+TIM na stabilnym poziomie 60 tys. jednostek.

Tabela 21. Oszacowanie populacji docelowej w horyzoncie analizy wpływu na budżet

| Etap oszacowań | | Liczebność / odsetek | Komentarz / źródło danych |
|----------------|---|----------------------|--|
| A. | Osoby w wieku co najmniej 40 lat | 21 246 956 | Dane GUS na 31.12.2018 |
| B. | Liczba pacjentów z Jaskrą z otwartym kątem przesączania | 214 594 / 1,01% | Ekstrapolacja danych GUS (ludność na 31.12.2018 r.) oraz wyników badania Nizankowska 2005) |
| C. | Pacjenci z nadciśnieniem ocznym (bez jaskry) | 403 692 / 1,90% | Ekstrapolacja danych GUS (ludność na 31.12.2018 r.) oraz wyników badania Nizankowska 2005) |
| D. | Pacjenci z jaskrą z otwartym kątem przesączania albo z nadciśnieniem ocznym | 618 286 / 2,91% | [B. + C.] |
| E. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| F. | Liczba pacjentów obecnie korzystających z terapii PGA + TIM | Ok 59 379 | Oszacowania na podstawie danych refundacyjnych NFZ |

Wnioskodawca oszacował liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną na podstawie sprzedawanych DDD produktu leczniczego Taptiqom w okresie kiedy był objęty refundacją.

Tabela 22. Liczba chorych stosujących TAF+TIM w scenariuszu nowym i istniejącym

| Scenariusz | Wariant | I rok refundacji | II rok refundacji |
|------------|------------|------------------|-------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano wyłącznie koszt leków z grupy analogów prostaglandyny stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, Wnioskodawca uznał za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych ze względu na brak różnic w skuteczności, bezpieczeństwie oraz monitorowaniu leczenia pomiędzy ocenianymi technologiami.

W analizie podstawowej BIA Wnioskodawcy założono, że wnioskowana technologia refundowana będzie we wspólnej grupie limitowej, w której podstawę limitu będzie stanowić lek Monoprost i wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. i Komunikatu DGL z danymi refundacyjnymi za okres od stycznia do marca 2019 r

Dane kosztowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy są tożsame z danymi kosztowymi przyjętymi w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono miesięczny koszt stosowania PGA.

Tabela 23. Miesięczny koszt stosowania technologii lekowych w analizowanym wskazaniu [PLN]

| Substancja | Koszt w perspektywie płatnika publicznego | Koszt w perspektywie wspólnej |
|------------|---|-------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Poniżej zestawiono podsumowanie pozostałych danych wejściowych do modelu Wnioskodawcy.

Tabela 24. Wybrane dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

| Parametr | Wartość | Źródło |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok |
|--|------------|------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | 59 379 | 59 379 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max) | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywy płatnika publicznego bez RSS (z RSS) [PLN]

| Wariant | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | | Wynik inkrementalny | |
|--|-----------------------|------------|-----------------|------------|---------------------|------------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Wydatki całkowite | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Wydatki związane z finansowaniem wnioskowanej technologii | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywy wspólnej bez RSS (z RSS) [PLN]

| Wariant | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | | Wynik inkrementalny | |
|--|-----------------------|------------|-----------------|------------|---------------------|------------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Wydatki całkowite | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Wydatki związane z finansowaniem technologii wnioskowanej | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. i Komunikatu DGL z danymi refundacyjnymi za okres od stycznia do marca 2020 r. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku. |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto leki obecnie stosowane i refundowane we wnioskowanym wskazaniu, tj. latanoprost+tymolol, trawoprost+tymolol i bimatoprost+tymolol. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | - |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | - |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Wnioskodawca założył refundację w ramach istniejącej grupy limitowej. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | |

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

Ograniczenia wg Wnioskodawcy:

- „W praktyce klinicznej pacjent może zużywać jedną lub dwie krople dziennie. Bazując na danych z badań klinicznych i epidemiologicznych w analizie założono, że pacjent zużywa przeciętnie ok. półtora kropli dziennie. Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie przyjęto, że lek Taptiqom będzie refundowany zgodnie z wnioskiem o refundację w ramach odrębnej grupy limitowej, w której będzie stanowić podstawę limitu i wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia.”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano jako liczbę pacjentów, którzy stosują leki z grupy złożonych PGA, oszacowaną na podstawie danych NFZ. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Taptiqom, tafluprost+tymolol wskazany jest w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznych, u dorosłych chorych, 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

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

Struktura i liczebność populacjiKoszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano wyłącznie koszt leków z grupy analogów prostaglandyny stosowanych w analizowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r

Ograniczenia wg AOTMiT:

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

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy w wersji z RSS [PLN]**

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Perspektywa płatnika publicznego | | Perspektywa wspólna | |
|----------|---|--|--|----------------------------------|--------|---------------------|--------|
| | | | | I rok | II rok | I rok | II rok |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy w wersji bez RSS [PLN]

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Perspektywa płatnika publicznego | | Perspektywa wspólna | |
|------------|---|--|------------|----------------------------------|------------|---------------------|------------|
| | | | | I rok | II rok | I rok | II rok |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 21 lipca 2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Taptiqom, tafluprost i timolol.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Taptiqom

| Organizacja, rok | Nazwa leku | Treść rekomendacji/Uzasadnienie |
|----------------------|------------|--|
| SMC, 2015 Szkocja | Taptiqom | <p>Stanowisko: SMC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Taptiqom (tafluprost + timolol)</p> <p>W obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta lub nadciśnieniem ocznym, którzy nie reagują wystarczająco na miejscową monoterapię beta-blokerami lub analogami prostaglandyn i wymagają leczenia skojarzonego, i którzy odnieśliby korzyści z kropli do oczu niezawierających środków konserwujących.</p> <p>Finansowanie produktu leczniczego Taptiqom zostało ograniczone do chorych, u których udowodniono wrażliwość na konserwanty.</p> <p>Uzasadnienie: Wskazano, że stosowanie produktu złożonego (TAF+TYM) kosztuje mniej niż przyjmowanie tafluprostu i tymololu w postaci kropli do oczu podawanych oddzielnie.</p> <p>Produkt złożony kosztuje mniej niż krople do oczu bez konserwantów i tymololu podawane osobno.</p> |

SMC – Scottish Medicine Consortium

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą produktu leczniczego Taptiqom.

Jedyna odnaleziona wytyczna refundacyjna rekomenduje finansowanie tafluprostu + tymololu w ocenianym wskazaniu, z zastrzeżeniem ograniczenia do populacji, u której udowodniono wrażliwość na konserwanty. W rekomendacji refundacyjnej wskazano, że koszty stosowania produktu złożonego mogą być mniejsze w porównaniu do terapii tafluprostem i tymololem w postaci kropli do oczu stosowanych oddzielnie.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | ■ | ■ | ■ |
| Belgia | ■ | ■ | ■ |
| Bułgaria | ■ | ■ | ■ |
| Chorwacja | ■ | ■ | ■ |
| Cypr | ■ | ■ | ■ |
| Czechy | ■ | ■ | ■ |
| Dania | ■ | ■ | ■ |
| Estonia | ■ | ■ | ■ |
| Finlandia | ■ | ■ | ■ |
| Francja | ■ | ■ | ■ |
| Grecja | ■ | ■ | ■ |
| Hiszpania | ■ | ■ | ■ |
| Holandia | ■ | ■ | ■ |
| Irlandia | ■ | ■ | ■ |
| Islandia | ■ | ■ | ■ |
| Liechtenstein | ■ | ■ | ■ |
| Litwa | ■ | ■ | ■ |
| Luksemburg | ■ | ■ | ■ |
| Łotwa | ■ | ■ | ■ |
| Malta | ■ | ■ | ■ |
| Niemcy | ■ | ■ | ■ |
| Norwegia | ■ | ■ | ■ |
| Portugalia | ■ | ■ | ■ |
| Rumunia | ■ | ■ | ■ |
| Słowacja | ■ | ■ | ■ |
| Słowenia | ■ | ■ | ■ |
| Szwajcaria | ■ | ■ | ■ |
| Szwecja | ■ | ■ | ■ |
| Węgry | ■ | ■ | ■ |
| Wielka Brytania | ■ | ■ | ■ |
| Włochy | ■ | ■ | ■ |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Taptiqom (tafluprost + tymolol) jest finansowany [redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.06.2020, znak PLR.4500.314.2020.3.KK; (data wpływu do AOTMiT 08.06.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taptiqom, Tafluprostum + Timololum, krople do oczu, roztwór, (15 mcg + 5 mg)/ml, 30, poj. jednodawkowych 0,3 ml, kod EAN: 05909991220327

Problem zdrowotny

Jaskra to grupa chorób charakteryzująca się postępującym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, manifestującym się w postaci typowych ubytków w polu widzenia i zmian w obrębie tarczy nerwu wzrokowego. Dzieje się tak na skutek utraty komórek zwojowych siatkówki w przebiegu ich apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki). Jaskra z otwartym kątem przesączania stanowi około 80% wszystkich przypadków tej choroby. W tym typie jaskry ciśnienie śródgałkowe jest zbyt wysokie pomimo łatwego odpływu płynu i szerokiego kąta przesączania, a przyczyną tego stanu może być zbyt duża produkcja cieczy wodnistej w oku. Z kolei nadciśnienie oczne to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (>21 do <30 mmHg), bez neuropatii nerwu wzrokowego. Nielezione nadciśnienie oczne stanowi poważny czynnik ryzyka rozwoju jaskry pierwotnej z otwartym kątem przesączania.

Obecnie jaskra jest drugą przyczyną ślepoty na świecie, a Światowa Organizacja Zdrowia umieściła ją na liście chorób cywilizacyjnych. Liczbę osób na świecie cierpiących z powodu obustronnej ślepoty w przebiegu jaskry oszacowano na 11,1 miliona w 2020 roku. Liczba zdiagnozowanych przypadków jaskry wzrasta z wiekiem. Po 40. r.ż. dotkniętych tą chorobą jest ok. 2-3% populacji. Odsetek ten zależy od wieku i mieści się w przedziale od 0,5% przed 50. r.ż. do 10% po 80. r.ż. Szacuje się, że w 2010 roku na jaskrę chorowało około 61 mln osób, z czego dotkniętych jaskrą otwartego kąta przesączania było około 45 mln. Najwięcej, bo aż 24% z nich (10,5 mln), stanowili chorzy z Europy. Ryzyko zachorowania na jaskrę zwiększa się z każdym rokiem życia oraz z obecnością naczyniowych czynników ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego. W przypadku ich współwystępowania z krótkowzrocznością dolna granica zachorowania na jaskrę obniża się do 30.-35. r.ż. Ponadto, jak wspomniano we wcześniejszych rozdziałach, oprócz wieku, czynnikami ryzyka rozwoju jaskry są m.in. płeć żeńska oraz rasa, przy czym szczególną grupą ryzyka stanowią osoby rasy czarnej – po 80. r.ż. jaskrę wykrywano u 11,3-23,2% z nich. Szacuje się, że w 2020 roku liczba chorych na jaskrę wzrośnie do prawie 79,6 mln. Wśród nich 60 mln będą stanowić chorzy na jaskrę otwartego kąta przesączania. Do 2020 roku prawdopodobnie ponad 11 mln osób utraci wzrok z powodu jaskry. Ze względu na częstość występowania oraz niepomysłne rokowania przy braku leczenia jaskra jest uznawana za chorobę cywilizacyjną. Według Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) dla Polski, w 2014 r. współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności dla jaskry wynosił 380,2, natomiast współczynnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności wynosił 3085,2. Szacuje się, że w Polsce może być od około 400 do 800 tysięcy chorych na jaskrę, z czego tylko połowa z nich została zdiagnozowana. U około 20% chorujących na jaskrę mogło dojść do nieodwracalnego uszkodzenia wzroku.

Alternatywne technologie medyczne

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

Wybór latanoprostu, trawoprostu bimatoprostu jako komparatorów, uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocenę skuteczności preparatu Taptiqom oparto o otwarte randomizowane badanie kliniczne Suzuki 2018, w którym pacjenci stosowali TAF+TYM oraz LAT+TYM. Wyniki wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi wskazaniami w zakresie zmiany wartości ciśnienia śródgałkowego.

Wnioskodawca w ramach przeglądu przedstawił również wyniki 3 badań obserwacyjnych dot. stosowania schematu TAF+TYM w ocenianym wskazaniu. Wyniki wskazują na możliwą skuteczność terapii w redukcji ciśnienia śródgałkowego.

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie bezpieczeństwa w badaniu Suzuki 2018, terapia TAF+TYM wiązała się z uzyskaniem niższych niż w grupie kontrolnej wartości w skali oceny podrażnienia oka oraz bólu oka w czasie 6 tygodni względem wartości początkowych. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). Koszty tafluprostu w skojarzeniu z tymololem (TAF+TIM) porównano z kosztami innych analogów prostaglandyny w skojarzeniu z tymololem (PGA+TIM), w tym bimatoprostu, latanoprostu i trawoprostu z tymololem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową stanowią chorzy z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym u dorosłych chorych, 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.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jedyna odnaleziona wytyczna refundacyjna rekomenduje finansowanie Tafluprostu+Timololu w ocenianym wskazaniu, z zastrzeżeniem ograniczenia do populacji, u której udowodniono wrażliwość na konserwanty. W rekomendacji refundacyjnej wskazano, że koszty stosowania produktu złożonego mogą być mniejsze w porównaniu do terapii Tafluprostem i Timololem w postaci kropli do oczu stosowanych oddzielnie.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy wnioskodawcy były zgodne z Wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- 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, 35 (6): 796-808
- Suzuki 2019_errata** Suzuki K., Otsuka N., Hizaki H. i in., Correction to: Multicenter, Randomized, Controlled Study Comparing Tafluprost/Timolol Fixed Combination with Latanoprost/Timolol Fixed Combination in Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension, *Adv Ther* 2019, 36: 492–494
- Pillunat 2017** Pillunat L., Erb C., Ropo A. i in., Preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension: results of an open-label observational study, *Clinical Ophthalmology* 2017, 11: 1051–1064
- Takagi 2016** Takagi Y., Osaki H., Yamashita T., Kai Y., Prospective Observational Post-marketing Study of Tafluprost 0.0015%/Timolol 0.5% Combination Ophthalmic Solution for Glaucoma and Ocular Hypertension: Short-Term Efficacy and Safety, *Ophthalmol Ther* 2016, 5: 191–206
- VISIONARY** Oddone F., Tanga L., Kóthy P. i in., Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost/Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: The VISIONARY Study, *Adv Ther* 2020, doi: 10.1007/s12325-020-01239-8
- Konstas 2018** Konstas A-G., Katsanos A., Athanasopoulos G.P. i in., Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: comparative 24-h efficacy administered morning or evening in open-angle glaucoma patients, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018, DOI: 10.1080/14656566.2018.1534958
- Hollo 2014** Holló G., Vuorinen J., Tuominen J. i in., Fixed-Dose Combination of Tafluprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Comparison with Other Fixed-Combination Products, *Adv Ther* 2014, 31: 932–944
- Hoy 2015** Hoy S.H., Tafluprost/Timolol: A Review in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, *Drugs* 2015, 75: 1807–1813
- Liu 2016** Liu A.W., Gan L.Y., Yao X., Zhou J., Long-term assessment of prostaglandin analogs and timolol fixed combinations prostaglandin vs analogs monotherapy, *Int J Ophthalmol* 2016, 9 (5): 750-756

Pozostałe publikacje

- ChPL Taptiqom** Charakterystyka Produktu leczniczego Taptiqom
- SMC 2015** SMC, Scottish Medicines Consortium, 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.)