

## Rekomendacja nr 52/2020

z dnia 13 sierpnia 2020 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Taptiqom (tafluprostum + timololum) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Taptiqom (tafluprostum + timololum) we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy wnioskowaną technologią a jednym z refundowanych komparatorów (latanoprost+timolol), w zakresie redukcji ciśnienia śródgałkowego. W zakresie bezpieczeństwa technologie charakteryzują się zbliżonym profilem. Jedynie w zakresie subiektywnej oceny pacjentów dot. objawów ocznych odnotowano różnice na korzyść wnioskowanej technologii.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania ocenianej technologii z pozostałymi komparatorami., co ogranicza wnioskowanie w tym zakresie.

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

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii spowoduje spadek łącznych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją. W pozostałych wariantach analizy (perspektywa wspólna, brak RSS) objęcie finansowaniem leku Taptiqom wskazuje na wzrost łącznych wydatków.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Taptiqom, tafluprostum + timololum, krople do oczu, roztwór, (15 mcg + 5 mg)/ml, 30, poj. jednodawkowych 0,3 ml, kod EAN 05909991220327, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi 66,20 PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach istniejącej grupy limitowej (214.0, Leki przeciwwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone). Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

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

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

Z kolei nadciśnienie oczne (OH, ang. *ocular hypertension*) to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (>21 do <30 mmHg), bez neuropatii nerwu wzrokowego. Nielezione nadciśnienie oczne stanowi poważny czynnik ryzyka rozwoju jaskry pierwotnej z otwartym kątem przesączania. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe wywołuje niedokrwienie tarczy nerwu wzrokowego, prowadzące do uszkodzenia włókien nerwowych siatkówki, co z kolei objawia się zmianami w polu widzenia.

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

Obecnie jaskra jest drugą przyczyną ślepoty na świecie, a Światowa Organizacja Zdrowia umieściła ją na liście chorób cywilizacyjnych. Po 40. r.ż. dotkniętych tą chorobą jest ok. 2-3% populacji. Odsetek ten zależy od wieku i mieści się w przedziale od 0,5% przed 50. r.ż. do 10% po 80. r.ż. Szacuje się, że w 2010 roku na jaskrę chorowało około 61 mln osób, z czego dotkniętych jaskrą otwartego kąta przesączania było około 45 mln. Najwięcej, bo aż 24% z nich (10,5 mln), stanowili chorzy z Europy.

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

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

Jaskra otwartego kąta jest chorobą trudną do wykrycia na wczesnych etapach jej rozwoju ze względu na brak charakterystycznych objawów mogących zaniepokoić chorego. Z tego powodu dużą część przypadków jaskry w Polsce (około 70%) diagnozuje się na etapie znacznego zaawansowania, gdy ubytki w polu widzenia są już duże a leczenie nie jest w stanie przywrócić dobrego widzenia.

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

Rokowanie w przypadku jaskry zależy od tego, kiedy wykryta zostanie choroba. Jeśli diagnoza zostanie postawiona przed znaczącym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, rokowanie jest dobre, jeśli chory przestrzega zaleceń terapeutycznych. Ponieważ uszkodzenie nerwu wzrokowego jest trwałe, a wcześniej uszkodzone nerwy wzrokowe są bardziej podatne na dodatkowe uszkodzenia, opóźniona diagnoza (postawiona po znacznym uszkodzeniu nerwu wzrokowego i utracie pola widzenia) wymaga bardziej agresywnej terapii i może prowadzić do utraty wzroku w przyszłości.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Taptiqom we wnioskowanym wskazaniu wskazał latanoprost+timolol (LAT+TYM), trawoprost+timolol (TRAW+TYM), bimatoprost+timolol (BIM+TYM).

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt Taptiqom jest stałym połączeniem dwóch substancji czynnych, tafluprostu i tymololu. Tafluprost jest fluorowanym analogiem prostaglandyny F2 $\alpha$  i jest nieselektywnym środkiem blokującym receptory adrenergiczne beta.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Taptiqom zarejestrowany jest we wskazaniu: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. Intraocular Pressure, IOP) 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

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne z rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane (badanie Suzuki 2018) dot. porównania skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM względem komparatora (LAT+TYM). W badaniu udział wzięło 109 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Jakość badania została oceniona za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Ze względu na otwarty charakter badania, ryzyko błędu systematycznego w domenach zostało ocenione na wysokie.

Dodatkowo do analizy włączono 3 badania obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa produktu złożonego TAF+TYM: Pillunat 2017; Takagi 2016, VISIONARY, W badaniach udział wzięło od 439 do 1157 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił od 4 do 25,9 tygodni.

W niniejszej rekomendacji przedstawiono najważniejsze wyniki wniosków z odnalezionych badań.

### Skuteczność

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

### Bezpieczeństwo

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.

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.

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Taptiqom do działań niepożądanych obserwowanych często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: 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

Odnaleziono także komunikaty dot. bezpieczeństwa:

- 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 naczyniówki, Reakcja anafilaktyczna) z których pierwsze 4 zostały opisane jako ryzyko o potencjalnie niskim poziomie.
  - 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.

#### *Skuteczność praktyczna*

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

#### Takagi 2016

Wyniki badania Takagi 2016 wskazują na znamienne 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 znamienne 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.

W badaniu w 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 znamienne statystycznie.

#### Pillunat 2017

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.

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, z wyjątkiem populacji chorych wcześniej leczonych PGA ogółem, gdzie liczba chorych, u których po leczeniu fałdy te występowały okazała się być znamienne 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.

#### VISIONARY STUDY

Wyniki badania 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%.

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 znamiennej 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 znamiennej 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 znamiennej 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.

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność analizy mają wpływ następujące ograniczenia:

- 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.

Na niepewność wyników analizy mają wpływ następujące ograniczenia:

- 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 zawieranego 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 wykluczenia 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.
- We włączonych badaniach brak jest oceny jakości życia pacjentów.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)*

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

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

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono

Wyniki analizy wskazują na stabilność oszacowań analizy podstawowej.

### Ograniczenia

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów naukowych dla porównania TAF+TYM ze wszystkimi refundowanymi komparatorami. W związku z czym brak jest możliwości wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa TAF+TYM względem TRAW+TYM i BIM+TYM. Tym samym brak jest informacji, które wskazywałyby na porównywalną skuteczność wnioskowanej technologii i wszystkich komparatorów. Stanowi to ograniczenie analizy ekonomicznej, w kontekście wyboru techniki analitycznej.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

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

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad refundowanymi komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy cena zrównująca koszt terapii TAF+TIM i PGA+TIM z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) [REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi [REDAKTOWANE] w każdym roku refundacji.

Łączne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leku Taptiqom w wariantach bez uwzględnienia RSS wzrosną w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDAKTOWANE]



[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Łączne wydatki z perspektywy wspólnej związane z finansowaniem leku Taptiqom wzrosną w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o:

#### Ograniczenia

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

W analizie przyjęto, że lek Taptiqom będzie refundowany w ramach wspólnej grupy limitowej i wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia. [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do propozycji wnioskodawcy.

#### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianej technologii następujących organizacji:

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

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

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

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą produktu leczniczego Taptiqom (Scottish Medicines Consortium 2015), w której rekomenduje się 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.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.06.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.314.2020.3.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Taptiqom, tafluprostum + timololum, krople do oczu, roztwór, (15 mcg + 5 mg)/ml, 30, poj. jednodawkowych 0,3 ml, kod EAN 05909991220327 we wskazaniu: obniżanie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 53/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Taptiqom (tafluprostum + timololum) we wskazaniu: 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

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Taptiqom (tafluprostum + timololum) we wskazaniu: 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
2. Raport nr OT.4330.13.2020. 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, data ukończenia 29.07.2020 r.