



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Simbrinza (brynzolamid+brymonidyna)
we wskazaniu:
leczenie jaskry otwartego kąta przesączania
i nadciśnienia ocznego

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.1.2016

Data ukończenia: 11.03.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alcon Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Alcon Polska Sp. z o.o.) o 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 2014, poz.782 z późn. zm.) 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: Alcon Polska Sp. z o.o.

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 2014, poz.782 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 2014. poz. 1182 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

AAO	American Academy of Ophthalmology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AOA	American Optometric Association
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ARR	bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>absolute risk reduction</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Management Group
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BRYM	brymonidyna
BRYN	brynzolamid
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAG	jaskra zamkniętego kąta przesączenia (ang. <i>closed angle glaucoma</i>)
CCT	centralna grubość rogówki (ang. <i>central corneal thickness</i>)
c/d	stosunek średnicy zagłębienia do średnicy tarczy (cup/disc)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów
COS	Canadian Ophthalmological Society
CWG	ciśnienie wewnątrzgałkowe
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DORZ	dorzolamid
DMA	Danish Medicines Agency
EGS	European Glaucoma Society
EMA	European Medicines Agency
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GMMG	Greater Manchester Medicines Management Group
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
INAHTA	The International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>)
ITT	intencja leczenia (ang. <i>intention to treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OAG	jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>open angle glaucoma</i>)
OHT	nadciśnienie oczne (ang. <i>ocular hypertension</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDS	zespół rozproszonego barwnika (ang. <i>pigmentary dispersion syndrome</i>)
PES	zespół złuszczenia (ang. <i>pseudoexfoliation syndrome</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
POAG	pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>primary open angle glaucoma</i>)
PP	<i>per protocol</i>
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
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)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SIM	Simbrinza / preparat złożony brymonidyny i brynzolamidu
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOAG	wtórna jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>secondary open angle glaucoma</i>)
SOS	Sweden Ophthalmological Society
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych 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 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
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 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	34
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	38
4. Ocena analizy klinicznej	39
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	39
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	40
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	42
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	43
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44

4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	44
4.2.2.1.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	53
5.4.	Komentarz Agencji.....	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
6.4.	Komentarz Agencji	66
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	74
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	74
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	75
12.	Kluczowe informacje i wnioski	76
13.	Źródła.....	79

14. Załączniki..... 81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.01.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.115.2016.KB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), krople do oczu, zawiesina, 10 mg + 2 mg/ml, 1 butelka z polietylenu o pojemności 8 ml zawierająca 5 ml roztworu, kod EAN 5909991142490.

- Wnioskowane wskazania:

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń/ we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), 10 mg/ml + 2 mg/ml, 1 butelka z polietylenu o pojemności 8 ml zawierająca 5 ml roztworu –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Frimley Business Park
Frimley, Camberley
Surrey GU16 7SR
United Kingdom

Wnioskodawca:

Alcon Polska Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.01.2016 r., znak PLR.4600.115.2016.KB (data wpływu do AOTMiT: 14.01.2016 r.), 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 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml + 2 mg/ml, 1 butelka z polietylenu o pojemności 8 ml zawierająca 5 ml roztworu, kod EAN 5909991142490.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.02.2016 r., znak OT.4350.1.2016.ML.8.

Pismem z dnia 05.02.2016 r., znak: PLR.4600.115.2016.1.KB, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.02.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.115.2016.2.KB z dnia 19.02.2016 r. W przedłożonych uzupełnieniach do analiz dokonano zmiany wnioskowanego wskazania z „jaskra” na „obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP”, zgodne z przedłożonymi analizami i ChPL Simbrinza.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej: Brynzolamid + brymonidyna (Simbrinza®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, [REDACTED], Warszawa, grudzień 2015
- Analiza minimalizacji kosztów: Brynzolamid + brymonidyna (Simbrinza®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, [REDACTED], Warszawa, grudzień 2015
- Analiza wpływu na budżet: Brynzolamid + brymonidyna (Simbrinza®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, [REDACTED], Warszawa, grudzień 2015
- Analiza racjonalizacyjna: Brynzolamid + brymonidyna (Simbrinza®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, [REDACTED], Warszawa, grudzień 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Simbrinza w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.115.2016.1.KB

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się poniżej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Kryterium selekcji badań do przeglądu systematycznego w zakresie charakterystyki populacji jest niezgodne z wnioskiem (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca poinformował w odpowiedzi o zmianie wnioskowanego wskazania na zgodne z zakresem analiz.
W AE nie zostały uwzględnione wszystkie technologie opcjonalne (§ 5. ust. 6 pkt 2 i 3 Rozporządzenia), w szczególności inne preparaty dwuskładnikowe refundowane w ramach grupy limitowej 212.2, Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu.	TAK	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie.
BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań rocznej liczebności populacji (§ 6. pkt 1 ust. 9 Rozporządzenia). Autorzy analizy powołują się jedynie na „prognozy marketingowe dostarczone przez podmiot odpowiedzialny”, które nie zostały załączone do wniosku, co czyni oszacowanie nieweryfikowalnym.	NIE	Zdaniem wnioskodawcy <i>prognozy marketingowe nie wymagają weryfikacji poprawności przyjętych założeń</i> , a analitycy Agencji <i>nie dysponują wiedzą pozwalającą na weryfikację tych prognoz</i> . Wskazał również, iż scenariusze minimalny i maksymalny nie opierają się na prognozach marketingowych i możliwa jest ich weryfikacja. Agencja podtrzymuje stanowisko, iż niedopuszczalne jest oparcie analizy na danych nieweryfikowalnych, zwłaszcza że są one w posiadaniu wnioskodawcy. Szczegółowa dyskusja na ten temat została przedstawiona w rozdziale 6.3.1.
Nie wskazano źródła informacji o dawce dobowej preparatu Simbrinza oraz brymonidyny (§ 8. ust. 2 Rozporządzenia).	TAK	Uzupełniono.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml + 2 mg/ml, 1 bute ka z polietylenu o pojemności 8 ml zawierająca 5 ml roztworu, kod EAN 5909991142490
Kod ATC	S01EC54
Substancja czynna	brynzolamid i brymonidyny winian
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. <i>intraocular pressure</i>) u dorosłych pacjentów z : <ul style="list-style-type: none"> ○ jaskrą z otwartym kątem przesączania lub ○ nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP*.
Dawkowanie	<u>Stosowanie u dorosłych, w tym u osób w podeszłym wieku</u> Zalecana dawka to jedna kropla produktu SIMBRINZA do chorego(ych) oka (oczu) dwa razy na dobę.
Droga podania	Podanie do oka.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brynzolamid i winian brymonidyny zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania (OAG, ang.: <i>open-angle glaucoma</i>) oraz z nadciśnieniem ocznym (OHT, ang.: <i>ocular hypertension</i>), przez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej w wyrostku rzęskowym oka. Pomimo że zarówno brynzolamid, jak i brymonidyna obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej, ich mechanizmy działania są różne. Brynzolamid działa poprzez hamowanie aktywności enzymu anhidrazy węglanowej (CA-II, ang.: <i>carbonic anhydrase II</i>) w nabłonku wyrostków rzęskowych, co spowalnia wytwarzanie jonów dwuwęglanowych i w konsekwencji zmniejsza transport sodu i płynu przez nabłonek wyrostków rzęskowych, czego skutkiem jest zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. Brymonidyna, agonista receptora alfa-2-adrenergicznego, hamuje enzym cyklicznej adenylogę i zmniejsza zależne od stężenia cAMP wytwarzanie cieczy wodnistej. Ponadto, podawanie brymonidyny zwiększa odpływ naczyniówkowo-twardówkowy.

Źródło: ChPL Simbrinza (ostatnia aktualizacja: 3.08. 2015 r.)

* wskazanie określone we wniosku zostało zmienione z „jaskra” na wskazanie zgodne z zapisem w ChPL leku Simbrinza oraz w przedłożonych analizach w ramach uzupełnień wymagań minimalnych.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18.07.2014 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazanie jest zgodne z wnioskiem refundacyjnym.* Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang.: <i>intraocular pressure</i>) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: ChPL Simbrinza (ostatnia aktualizacja: 3.08. 2015 r.)

* wskazanie określone we wniosku zostało zmienione z „jaskra” na wskazanie zgodne z zapisem w ChPL leku Simbrinza oraz w przedłożonych analizach w ramach uzupełnień wymagań minimalnych.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Simbrinza we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Ocenie Agencji podlegały natomiast inne produkty złożone stosowane we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym (obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w jaskrze z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym). W skład tych produktów leczniczych w każdym wypadku wchodziły β -blokery.

W 2008 r. Rada Konsultacyjna zarekomendowała Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych z 30% odpłatnością leku złożonego z analogów prostaglandyn i β -blokerów - DuoTrav (trawoprost + timolol), u pacjentów, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków β -adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn, przy założeniu, że limit refundacyjny będzie niższy niż limit obecnie przyjęty dla prostaglandyn i prostanoidów stosowanych w kroplach do oczu. W uzasadnieniu dla rekomendacji podano m.in., iż po zastosowaniu leku złożonego zmniejszony jest efekt wypłukiwania, zmniejszona jest częstość dawkowania, a także wprowadza się mniejszą ilość środków konserwujących i tym samym zapobiega się toksyczności wobec rogówki i spojówek.

[Źródło: Uchwała nr 40/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.]

W 2013 r. ocenie Agencji podlegał produkt leczniczy złożony z inhibitora anhidrazy węglanowej i β -blokerów - Azarga (brinzolamidum + timololum), 10 mg/ml + 5mg/ml, u pacjentów, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wskazali na brak zasadności objęcia refundacją ww. produktu leczniczego. W uzasadnieniu wskazano na brak większej skuteczności wnioskowanej technologii względem technologii dotychczas refundowanych ze środków publicznych. Ponadto wskazano, iż na rynku dostępny jest lek o takim samym mechanizmie działania jak lek wnioskowany.

W chwili obecnej na liście leków refundowanych znajduje się lek DuoTrav.

[Źródło: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. oraz Rekomendacja nr 44/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. Prezesa AOTM]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), 10 mg/ml + 2 mg/ml, 1 butelka z polietylenu o pojemności 8 ml zawierająca 5 ml roztworu – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	<ul style="list-style-type: none"> • nowa grupa limitowa lub • istniejąca grupa limitowa 212.2, Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenerygiczne do stosowania do oczu*
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

*W grupie limitowej 212.2 znajdują się leki jednoskładnikowe zawierające brynzolamid i brymonidynę.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie ze wskazaniem zawartym w ChPL Simbrinza. Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. <i>intraocular pressure</i>) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP*
---	--

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	n/d
---	-----

* wskazanie określone we wniosku zostało zmienione z „jaskra” na wskazanie zgodne z zapisem w ChPL leku Simbrinza oraz w przedłożonych analizach w ramach uzupełnień wymagań minimalnych.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wnioskiem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Simbrinza byłby dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń przy poziomie odpłatności 30%. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Założono możliwość kwalifikacji leku do dwóch grup limitowych: nowej lub istniejącej 212.2 *Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu.*

Wnioskodawca wskazał, iż literalnie połączenie inhibitorów anhidrazy węglowodanowej z lekami alfaadrenergicznymi (składowe leku Simbrinza) nie jest wymieniane w nazwie, w związku z tym jest to pewne ograniczenie w możliwości zakwalifikowania technologii właśnie do tej grupy limitowej. Jednakże jako uzasadnienie dla przyjęcia takiego rozwiązania wskazano produkt leczniczy Egiramlon (rampiryl + amlodypina), który w obwieszczeniu MZ z dnia 22 października 2014 r. zakwalifikowano do grupy limitowej 41.0 (Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny), pomimo braku w nazwie wskazania możliwości kwalifikacji do tej grupy preparatów złożonych.

Zdaniem analityków Agencji zasadnym wydaje się zakwalifikowanie leku do już istniejącej grupy limitowej 212.2, nie zaś do nowej grupy limitowej, ze względu na wynikające z niego niższe koszty dla NFZ oraz biorąc pod uwagę aktualną praktykę MZ polegającą na kwalifikowaniu leków złożonych do istniejących już grup limitowych. Ponadto zaznaczyć należy, iż wnioskowany lek złożony jest z dwóch substancji należących do tej samej grupy limitowej 212.2.

W uzasadnieniu dla możliwości włączenia leku Simbrinza do nowej grupy limitowej wnioskodawca wskazał art. 15 ust. 3 pkt 1, zgodnie z którym dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku leku Simbrinza jego droga podania i postać farmaceutyczne nie odbiega od leków znajdujących się w grupie limitowej 212.2. Tym samym, zdaniem analityków Agencji, powyższy zapis nie może stanowić podstawy do zakwalifikowania leku do odrębnej grupy limitowej.

Należy również zaznaczyć, iż wszystkie leki zakwalifikowane do grupy limitowej 212.2 posiadają kategorię odpłatności – za odpłatnością ryczałtową. Lek Simbrinza nie spełnia jednak kryteriów kwalifikacji do takiej odpłatności określonych w art. 14 ust.1 pkt 2 ustawy refundacyjnej, gdyż jego koszt przy odpłatności 30% nie przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłoszonego w rozporządzeniu Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. (Dz. U. z 2015 r., poz. 1385). Tym samym wnioskowany poziom odpłatności jest uzasadniony. Nadmienienia również wymaga fakt, iż leki finansowane w ramach grupy limitowej 212.2 za odpłatnością ryczałtową w ocenie Agencji również nie spełniają kryteriów określonych w ww. artykule. Możliwym jest zatem, iż zostały one zakwalifikowane do tego poziomu odpłatności na podstawie art. 72 ustawy refundacyjnej.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Istotą jaskry (ang. *glaucoma*) (ICD-10 H40 jaskra) jest swoista, postępująca neuropatia nerwu wzrokowego. Cechą charakterystyczną jaskry są zmiany w morfologii tarczy nerwu wzrokowego i towarzyszące im ubytki w polu widzenia, które w naturalnym przebiegu choroby prowadzą do nieodwracalnej ślepoty.

[Źródło: Niżankowska 2008]

Najczęściej występującą postacią jaskry jest jaskra otwartego kąta przesączenia. Jaskra otwartego kąta przesączenia (ang. *open angle glaucoma*, OAG) jest to przewlekła, wolno postępująca neuropatia nerwu wzrokowego. Powstaje w wyniku zaburzenia przepływu cieczy wodnistej i w konsekwencji wzrostu ciśnienia w zamkniętej przestrzeni gałki ocznej. W przypadku jaskry otwartego kąta przesączenia, ciecz wodnista ma otwarty dostęp do szczytu kąta, w którym znajdują się beleczkowe „filtry”. Filtry te jednak są zwężone lub „zamulone” powodując w ten sposób opór odpływu.

[Źródło: Niżankowska 2007, <http://www.jaskra.org.pl/> data dostępu: 27.03.2013]

Nadciśnienie oczne (ang. *ocular hypertension*, OHT), (ICD-10 H40.0 podejrzenie jaskry) jest to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure*, IOP), bez objawów neuropatii jaskrowej. Nadciśnienie oczne w zależności od poziomu IOP i innych czynników usposabiających, może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry. Badania epidemiologiczne wykazały, iż ryzyko jaskry wzrasta o 12% wraz ze wzrostem IOP o 1 mmHg.

[Źródło: EMA_EPAR_2008, Niżankowska 2007, Niżankowska 2005, Bucolo 2013]

Epidemiologia

Dane dotyczące jaskry

W 2005 roku opublikowane zostały prognozy dotyczące liczby osób chorych na jaskrę w 2010 i 2020 r. na świecie. Prognozy wskazywały, iż w 2010 r. na świecie będzie 60,5 mln, natomiast w 2020 r. 79,6 mln ludzi chorych na jaskrę. Zachorowalność na jaskrę wzrasta z wiekiem i jest zależna od rasy (w badaniach amerykańskich stwierdzono częstsze występowanie OAG u Afroamerykanów). Wśród osób po 40 r.ż. na jaskrę choruje 2–3% populacji. Po 80 r.ż. odsetek ten wzrasta do 10% (rasa czarna). Jaskra otwartego kąta przesączenia stanowi 70% wszystkich przypadków jaskry. Szacuje się, że w USA na jaskrę otwartego kąta przesączenia chorują 2,22 mln osób, z czego przynajmniej połowa jest niezdiagnozowana.

W Polsce na jaskrę prawdopodobnie (brak dokładnych danych epidemiologicznych) cierpi 750 tys. osób, z czego jedynie 120 tys. objętych jest leczeniem (16%). Według ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła o opinie w trakcie pracy nad oceną zasadności finansowania leku Azarga w 2013 r., co roku diagnozuje się około 10 tys. osób z nowo rozpoznaną jaskrą otwartego kąta przesączenia lub nadciśnieniem ocznym. Dane GUS wskazują na około 420 tys. osób powyżej 15 r.ż., u których zdiagnozowano jaskrę w 2004 r.

Natomiast Stowarzyszenie CEESTAHC na podstawie prognoz GUS dot. liczby ludności Polski na lata 2010-2035 przewiduje, iż w 2035 r. liczba wykrytych zachorowań w Polsce wzrośnie do ponad 600 tys. Natomiast na podstawie innego źródła szacuje się, iż zachorowalność na jaskrę wśród osób powyżej 60 r.ż. w 2050 roku może wzrosnąć o ponad 120%.

Dane dotyczące nadciśnienia ocznego

Ekspersi z amerykańskiego National Eye Institute szacują, że około 4–8% Amerykanów powyżej 40 roku życia cierpi na OHT. Według wytycznych AOA 2011, przy przyjęciu kryterium rozpoznania nadciśnienia ocznego jako 20 mmHg lub wyższego, częstość występowania nadciśnienia ocznego u osób poniżej 40 r.ż. jest mniejsza niż 5%, natomiast u pacjentów powyżej 70 r.ż. wynosi 20%.

[Źródło: opinia przekazana przez ekspertów do Agencji, Qigley 2006, American Optometric Association 2011, Partyka 2015, Olszewska 2009, <http://www.mp.pl/okulistyka/okulistyka-dla-nieokulistow/artykuly/show.html?id=117640#1> (dostęp: 18.02.2016 r.), Beidoe 2012, http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004_teryt.pdf (dostęp 18.02.2016 r.), <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/664-zlecenie-017-2013> (dostęp 18.02.2016 r.)]

Klasyfikacja

Jaskra w populacji osób dorosłych dzielona jest na dwa podstawowe typy: jaskra zamkniętego kąta (ang. *closed angle glaucoma*, CAG) oraz jaskra otwartego kąta (ang. *open angle glaucoma*, OAG). Jaskrę otwartego kąta ze względu na przyczynę powstania dzieli się na:

1. pierwotną (ang. *primary*, POAG) – jest to przewlekła, wolno postępująca neuropatia nerwu wzrokowego z charakterystycznymi cechami uszkodzenia anatomicznego i czynnościowego. POAG obejmuje oboje oczu, jednak często stopień uszkodzenia nerwu wzrokowego jest w nich różny;

2. wtórną (ang. *secondary*, SOAG) – poprzez zaburzenie hydrodynamiki oka na skutek innych chorób dochodzi do wzrostu IOP i w konsekwencji do neuropatii.

[Źródło: Niżankowska 2007]

Nadciśnienie oczne

Zespół badawczy prowadzący badanie nad terapią nadciśnienia ocznego (ang. *ocular hypertension treatment study*, OHTS) finansowane przez amerykański National Eye Institute wyszczególnia wysokie, umiarkowane i niskie ryzyko zagrożenia rozwojem neuropatii jaskrowej u osób z nadciśnieniem ocznym.

Wysokie ryzyko rozwoju jaskry u pacjentów, u których występuje:

- uszkodzenie włókien nerwowych, zanik okołotarczowy,
- ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 30 mmHg,
- ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 26 mmHg i CCT (centralna grubość rogówki) ≤ 555 μm (cienka rogówka),
- stosunek c/d (średnica zagłębienia w osi pionowej i poziomej) w osi pionowej $\geq 0,4$ i CCT ≤ 555 μm .

Ryzyko umiarkowane:

- ciśnienie wewnątrzgałkowe 24–29 mmHg lub ciśnienie wewnątrzgałkowe 22–25 mmHg i CCT ≤ 555 μm ,
- stosunek c/d (stosunek średnicy zagłębienia do średnicy tarczy, (cup/disc)) w osi pionowej $\geq 0,4$ i CCT 555–588 μm ,
- rodzinne występowanie jaskry, wysoka krótkowzroczność.

Niskie ryzyko:

- ciśnienie wewnątrzgałkowe 22–23 mmHg i CCT ≤ 555 μm ,
- stosunek c/d w osi pionowej $\geq 0,4$ i CCT ≥ 588 μm .

[Źródło: Niżankowska 2007]

Obraz kliniczny

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w przypadku jaskry otwartego kąta przesączania jest stopniowy i często trwa latami. Ze względu na brak gwałtownego wzrostu ciśnienia ten typ jaskry nie powoduje bólu, a pierwsze objawy pojawiają się dopiero, gdy dochodzi do niemal całkowitego uszkodzenia nerwu. Ubytki w polu widzenia rozpoczynają się na obwodzie pola i często nie są zauważane. W zaawansowanym stadium choroby pozostaje widzenie lunetowe, które również może zaniknąć. Do objawów przedmiotowych należy zaliczyć poszerzone wnęki w tarczy nerwu wzrokowego oraz wybroczyny na tarczy.

Nadciśnienie oczne ma przebieg bezobjawowy.

[Źródło: <http://www.jaskra.org.pl/>, data dostępu: 10.03.2016]

Przebieg naturalny i rokowanie

Jaskra to choroba przewlekła, postępująca i nieuleczalna. Leczenie jaskry ma na celu zahamowanie postępu choroby, bez możliwości usunięcia powstałych zmian. Terapię należy kontynuować przez całe życie pacjenta, ponieważ nieleczona jaskra może prowadzić do całkowitej ślepoty.

Nadciśnienie oczne jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry, jednak u części osób z OHT, nigdy nie dochodzi do rozwoju jaskry.

Koncepcja rozwoju neuropatii jaskrowej Weinreba z 2004 r. wyróżnia trzy stadia choroby:

- Stadium I (trwa 25% cyklu) – następuje początek apoptozy komórki zwojowej siatkówki i rozpoczęcie zmiany w warstwie włókien nerwowych. Stadium to jest obecnie niewykrywalne.
- Stadium II (trwa 50% cyklu) – na początku stadium nie notuje się objawów, jednak pod koniec trwania cyklu jest możliwość stwierdzenia zmiany grubości włókien nerwowych, a czasami odnotowywane są początkowe zmiany w polu widzenia. Jest to etap, na którym zdiagnozowanie choroby pozwala na wstrzymanie jej postępu.
- Stadium III (trwające pozostałe 25% cyklu) – na tym etapie najczęściej dochodzi do rozpoznania choroby, jednak przeważnie – pomimo intensywnego leczenia – nie da się zatrzymać postępującego procesu degeneracyjnego, który prowadzi do ślepoty.

[Źródło: Czechowicz-Janicka 2005]

Diagnostyka

Rozpoznanie jaskry dokonuje się poprzez stwierdzenie specyficznych dla jaskry, postępujących zmian w obszarze tarczy nerwu wzrokowego oraz postępujących ubytków w polu widzenia odpowiadających cechom morfologicznym zaniku tarczy nerwu wzrokowego. Podwyższone IOP, które dotychczas było uznawane za objaw patognomiczny i stanowiło warunek rozpoznania jaskry, w rzeczywistości jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry. Część pacjentów chorych na jaskrę może mieć IOP w granicach normy statystycznej. Ponadto u osób z nadciśnieniem ocznym jaskra może się w ogóle nie rozwinąć. Docelowy poziom IOP, przy którym należy spodziewać się zahamowania postępu jaskry ustalany jest poprzez analizę wyników badania perymetrycznego oraz wyników metod obrazowania. Komputerowe badanie perymetryczne wykrywa zakres i głębokość uszkodzenia czynnościowego, natomiast metody obrazowania warstwy włókien nerwowych siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego określają stan zaawansowania jaskry.

[Źródło: Niżankowska 2007]

Najważniejsze badania diagnostyczne w kierunku jaskry:

- badanie IOP (tonometria), służy również do rozpoznania nadciśnienia ocznego,
- badanie dna oka - kształtu i barwy tarczy nerwu wzrokowego (oftalmoskopia),
- badanie pola widzenia (perymetria statyczna),
- badanie kąta przesączenia (gonioskopia),
- badanie grubości rogówki (pachymetria).

Według Niżankowska 2007 bada się również ostrość wzroku w dal i z bliska z najlepszą korekcją optyczną oraz przedni odcinek oka w lampie szczelinowej.

Z powyższego wynika, iż diagnozowanie jaskry jest procesem złożonym i nie ogranicza się jedynie do pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego, stąd znaczny odsetek chorych pozostaje niezdiagnozowanych.

Rozpoznanie poszczególnych typów jaskry

Przy rozpoznaniu typu jaskry, brane są pod uwagę takie cechy jak: wywiad, wiek chorego, obraz przedniego odcinka oka w biomikroskopie, osadzenie gałek ocznych oraz gonioskopię i typ kąta przesączenia wg Spaetha. W jaskrze stwierdzenie występowania prawidłowego kąta przesączenia oznacza rozpoznanie jaskry pierwotnej otwartego kąta (POAG), natomiast rozpoznanie szerokiego kąta przesączenia z patologiczną strukturą świadczy o występowaniu jaskry wtórnej otwartego kąta (SOAG).

[Źródło: <http://www.glaucoma.org/glaucoma/diagnostic-tests.php>, data dostępu: 27.03.2013, Niżankowska 2005, Niżankowska 2007]

Leczenie i cele leczenia

W leczeniu jaskry dąży się do zahamowania postępującego procesu neuropatii. Jedynym poznany czynnikiem ryzyka, na który można oddziaływać jest poziom IOP. Według polskich wytycznych PTO 2014 redukcja IOP w początkowej monoterapii powinna wynosić przynajmniej 20% wartości wyjściowych. Redukcja IOP mniejsza niż 10% uznana jest za brak odpowiedzi.

Do strategii leczenia neuropatii jaskrowej należy zaliczyć: obniżenie i stabilizację IOP, poprawę i stabilizację przepływu ocznego oraz neuroprotekcję (ochrona komórek nerwowych).

Jaskrę otwartego kąta przesączenia można leczyć poprzez zastosowanie:

1. Leczenia farmakologicznego

a) Monoterapia, przy użyciu następujących produktów leczniczych:

- Prostaglandyny - wpływają na odpływ cieczy wodnistej drogą niekonwencjonalną (naczyniówkowo-twardówkową).
- Agoniści receptorów adrenergicznych – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej oraz ułatwiają jej odpływ. Stosowanie tych produktów leczniczych zalecane jest wyłącznie w jaskrze otwartego kąta przesączenia.
- Beta-blokery, czyli antagoniści receptorów beta-adrenergicznych - wpływają na produkcję cieczy wodnistej i jej odpływ.
- Inhibitory anhidrazy węglanowej - wpływają na obniżenie IOP poprzez uniemożliwienie produkcji cieczy wodnistej.

- Parasympatykomimetyki (pobudzają receptory muskarynowe przez co wpływają na zwężenie źrenic i zwiększenie kąta przesączenia).

b) Leczenie skojarzone/preparaty złożone (przy zastosowaniu ww. substancji), które stosowane są w neuropatii średnio lub bardzo zaawansowanej, gdy monoterapia nie jest wystarczająco skuteczna.

2. Laseroterapia może być stosowana u pacjentów, którzy:

- mają trudności z podaniem leku,
- nie odpowiadają na leczenie,
- nie mogą zostać zakwalifikowani do operacji,
- ze względu na obecność działań niepożądanych nie mogą stosować pewnych leków,
- pomimo stosowania 2 leków miejscowych (w tym możliwe jest zastosowanie 1 leku złożonego) mają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Zdaniem eksperta Agencji zabiegi laserowe są stosowane u chorych, u których leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne. Terapia laserowa może być stosowana jako leczenie pierwszego rzutu, chociaż nie jest to powszechne, ze względu na nietrwały efekt i małą dostępność.

3. Zabiegi chirurgiczne stosowane są, gdy leczenie farmakologiczne i leczenie laserem nie okaże się wystarczająco skuteczne w zmniejszeniu IOP. Według najnowszych wytycznych PTO 2014 w wyjątkowych wypadkach, takich jak: bardzo zaawansowana jaskra, bardzo wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz przewidywany brak współpracy pacjenta co do stosowania kropli lub brak tolerancji na leki przeciwjaskrowe jako opcję pierwszego rzutu zaleca się operację przeciwjaskrową.

Każdy z ww. sposobów w zależności od decyzji lekarza, uwarunkowanej stanem zdrowia pacjenta, może zostać zastosowany na dowolnym etapie leczenia.

[Źródło: Niżankowska 2008, European Glaucoma Society 2014, <http://www.jaskra.org/pl/>, data dostępu: 27.03.2013, PTO 2014, NHMR 2010, Opinie ekspertów, do których zwrócono się w ramach prac nad niniejszą analizą]

Nadciśnienie oczne

Zgodnie z ogólnymi zaleceniami zespołu badawczego OHTS osoby, które zostały zakwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka rozwoju neuropatii jaskrowej, powinny być poddawane leczeniu hipotonizującemu z wyjściowym założeniem redukcji IOP o 20%. Osoby z umiarkowanym i niskim ryzykiem nie powinny być poddawane leczeniu, jednak powinny być regularnie kontrolowane.

[Źródło: Niżankowska 2007]

[Źródło: Analiza weryfikacyjna leku Azarga nr: AOTM-OT-4350-3/2013]

Dane NFZ

W toku prac nad AWA zwrócono się o udostępnienie danych z NFZ w zakresie listy leków przeciwjaskrowych. Agencja otrzymała niepełne dane, które pozwoliły jedynie określić udział leków stosowanych w jaskrze: beta-adrenolityki, analogi prostaglandyn, inhibitory anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyki oraz udział preparatów złożonych.

Nadmienić należy, że z przedstawionych danych nie było możliwe określenie stosowanych schematów w terapii skojarzonej (w przypadku braku skuteczności leczenia monoterapią), ani udziału tych leków stosowanych w monoterapii lub w politerapii (na podstawie zrealizowanych recept, u których równocześnie (w ramach jednej recepty) zrealizowano co najmniej dwa z ww. leków).

Z przedstawionych danych na wykresie poniżej wynika, że udział leków w poszczególnych grupach jest zbliżony w analizowanych latach (2013–2015).

Największy udział w rynku leków refundowanych zajmują analogi prostaglandyny 30–31% (Latanoprostum ok. 23%; Travoprostum ok. 4%; Bimatoprostum ok. 3%).

Dane te odzwierciedlają informacje otrzymane od ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje kliniczne, które wskazują, że analogi prostaglandyn są najczęściej stosowaną grupą leków w leczeniu I rzutu.

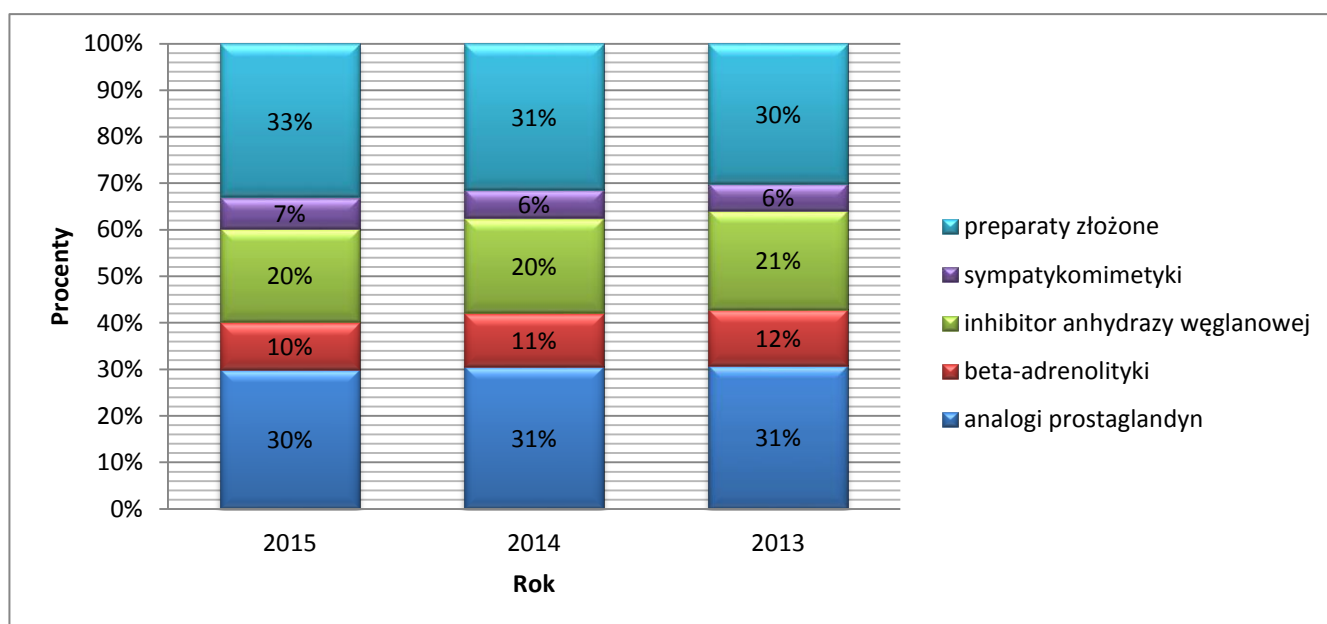
Beta-blokery są wymieniane obok analogów prostaglandyn jako najczęściej stosowane leki we wnioskowanym wskazaniu, niemniej jednak z danych NFZ wynika, że beta-blokery są stosowane u ok. 10% – 12% pacjentów (Timololum ok. 8%; Betaxololum ok. 3%). W dalszej kolejności wskazuje się na inhibitory anhidryzy węglanowej oraz alfa-2-agonistów.

Zarówno Brinzolamidum (inhibitory anhidryzy węglanowej) jak i Brimonidinum (sympatykomimetyki) są stosowane u 7% chorych z jaskrą.

Udziały preparatów złożonych w rynku leków stosowanych w jaskrze:

- Dorzolamidum + Timololum 17%
- Latanoprostum + Timololum 6%
- Brimonidinum + Timololum 4%
- Bimatoprostum + Timololum 3%
- Travoprostum + Timololum 3%

Wykres 1. Udział leków stosowanych w jaskrze w latach 2013-2015, dostępnych w refundacji aptecznej





Źródło: Dane NFZ

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce z jaskrą otwartego kąta przesączania przebiegającą z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub nadciśnieniem ocznym, u których wnioskowana technologia może być stosowana. Wyniki konsultacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6 Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Oszacowanie rocznej liczebności populacji w Polsce z obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana - Oszacowania populacji docelowej bez względu na linię leczenia	Oszacowania populacji docelowej w przypadku niepowodzenia leczenia monoterapią	
		Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana lub liczebności populacji, w której stosowana jest terapia skojarzona produktami leczniczymi zawierającymi brynzolamid i brymonidynę	Oszacowanie rocznej liczebności populacji w Polsce, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją
Prof. dr hab. Wanda Romaniuk Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	<i>W świetle danych statystycznych w Polsce jaskra występuje u około 750 tys. chorych. Z tej liczby przynajmniej 1/3 wymaga leczenia farmakologicznego. Leczenie chirurgiczne (bardziej skuteczne) pozwoliłoby zmniejszyć liczbę pacjentów wymagających leczenia farmakologicznego lub laseroterapii.</i>	Brak odpowiedzi na zadane pytanie.	Brak odpowiedzi na zadane pytanie.
Dr hab. Iwona Grabska-Liberek Konsultant wojewódzki w dziedzinie okulistyki	Według Pani konsultant zgodnie z danym IMS za 2015 r. można się spodziewać zastosowania wnioskowanego leku u około 250000 osób.	Okolo 10%	Okolo 300 000
	<i>Całkowita liczba chorych, u których wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana może wynosić około 15 tysięcy osób (ze względu na brak dokładnych danych źródłowych podane zostało oszacowanie własne).</i>	<i>Należy przyjąć, że aktualnie w Polsce około 4 - 5 tysięcy chorych jest leczonych produktami leczniczymi zawierającymi brynzolamid i brymonidynę, które stosowane są wyłącznie jako oddzielne leki w terapii skojarzonej (ze względu na brak dokładnych danych źródłowych podane zostało oszacowanie własne).</i>	<i>W leczeniu drugiego rzutu jaskry otwartego kąta przesączenia i nadciśnienia ocznego (uwzględniając pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania beta-blokerów) można przyjąć, że wnioskowana technologia medyczna będzie mogła być zastosowana u około 10 – 12 tysięcy chorych (ze względu na brak danych źródłowych podane zostało oszacowanie własne).</i>
Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	<i>Jaskra pierwotna otwartego kąta występuje u około 3 procent populacji rasy białej i aż 5-8 procent rasy czarnej. Częstość występowania jaskry zwiększa się wraz z wiekiem – u osób powyżej 70. roku życia jest to: 5 proc. dla populacji białej i 12 proc. dla populacji czarnej. Prawdopodobieństwo zachorowania na jaskrę szacuje się dla rasy białej na ok. 4 proc. i 10 proc. dla rasy czarnej. W Polsce najprawdopodobniej jest około 750 tysięcy chorych na jaskrę, a leczeniem objętych jest tylko 120 tysięcy osób, co stanowi zaledwie 16%. Szacuje się, że około 18-20% wśród nich jest niewidomych z powodu jaskry.</i>	<i>Biorąc pod uwagę fakt, że częstość występowania jaskry zwiększa się z wiekiem, a osoby starsze mają równocześnie schorzenia kardiologiczne, liczba chorych niemogących stosować timololu jest w tej grupie wyższa i może osiągnąć nawet kilka tysięcy w skali kraju, w tej grupie znalazłyby się osoby leczone brynzolamidem i brymonidyną (oszacowanie własne).</i>	<i>Jeśli weźmiemy pod uwagę wszystkich chorych wymagających stosowania preparatów łączonych, w tym również chorych z przeciwwskazaniem do leczenia beta-blokerami, to liczba pacjentów może wynieść około 10 tys. (własne prognozy)..</i>

Zgodnie z oszacowaniem  całkowita liczba chorych, u których wnioskowana technologia może być stosowana, może wynosić ok. 15 tys. osób. Na podstawie opinii prof. Wandy Romaniuk

można wywnioskować, iż leczenia farmakologicznego wymaga około 250 000 pacjentów (1/3 z 750 tys.). Podobne stanowisko przedstawiła dr. hab. Iwona Grabska-Liberek, która przytoczyła dane IMS za 2015 r., w oparciu, o które można oszacować, iż wnioskowana technologia będzie mogła być zastosowana u około 250 tys. osób.

Dr hab. Grabska-Liberek wskazała także, iż wnioskowany lek mógłby być stosowany również *jako lek I rzutu około 1% rynku w jaskrze zaawansowanej*.

Należy zauważyć, iż dane przedstawione przez dwóch ekspertów wskazują, iż wnioskowana technologia medyczna mogłaby być zastosowana u 250 tys. osób. Tymczasem prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon wskazała, iż jedynie 120 tys. osób z jaskrą objętych jest leczeniem. Najmniejszą liczbę pacjentów wskazała [REDACTED] (15 tys.).

Zdaniem dwóch ekspertów w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej, lek Simbrinza mógłby być stosowany u około 10 tys.

Pismem z dnia 10 lutego 2016 roku zwrócono się z prośbą do NFZ o udostępnienie danych dotyczących pacjentów stosujących produkty lecznicze: betaxololum, bimatoprostum, brimonidinum, brinzolamidum, dorzolamidum, latanoprostum, pilocarpinum, tafluprostum, timololum, travoprostum lub preparaty łączone zawierające ww. substancje. Uzyskane dane nie zawierały informacji o indywidualnych pacjentach, w związku z czym nie było możliwe określenie na ich podstawie liczby pacjentów stosujących ww. substancje. Pismem z dnia 2 marca Agencja otrzymała uzupełnienie danych o dane indywidualnych pacjentów, jednak były one niepełne (przekroczona została maksymalna liczba wierszy dopuszczana przez program MS Excel).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia jaskry otwartego kąta przesączenia i nadciśnienia ocznego w dniu 17.02.2016 r.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono 7 rekomendacji odnoszących się do terapii jaskry otwartego kąta przesączenia, przygotowanych przez różne organizacje i panele eksperckie: American Academy of Ophthalmology (AAO 2015), Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO 2014), European Glaucoma Society (EGS 2014), American Optometric Association (AOA 2011); National Health and Medical Research Council (NHMRC 2010), National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2009) oraz Canadian Ophthalmological Society (COS 2009). Rekomendacje odnalezione przez analityków Agencji pokrywały się z rekomendacjami odnalezionymi przez wnioskodawcę, natomiast dodatkowo w ramach wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli rekomendację szwedzką Sweden Ophthalmological Society (SOS 2012).

Wytyczne w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączenia wskazują na możliwość zastosowania leków miejscowych należących do 5 grup:

- analogi prostaglandyn – jako terapia pierwszej linii (AAO 2015, PTO 2014, SOS 2012, NICE 2009, COS 2009).
- antagoniści receptorów β -adrenergicznych – jako terapia I rzutu (SOS 2012, NICE 2009),
- agoniści receptorów α -adrenergicznych,
- parasympatikomimetyki,
- inhibitory anhidazy węglanowej.

W leczeniu nadciśnienia ocznego stosuje się te same leki obniżające IOP co w jaskrze otartego kąta przesączenia (AAO 2015, SOS 2012, NICE 2009), jednakże w celu rozpoczęcia leczenia nadciśnienia ocznego należy ocenić ryzyko rozwoju jaskry (AOA 2011, NHMRC 2010). W wytycznych EGS 2014 wskazano, iż redukcja IOP wpływa na zmniejszenie ryzyka rozwoju jaskry u osób z nadciśnieniem ocznym.

Wszystkie wytyczne wskazują również możliwość zastosowania terapii łączonej dwoma substancjami w sytuacji gdy:

- pojedynczy lek (monoterapia) jest efektywny w obniżaniu IOP, jednak nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia;
- monoterapia nie obniża dostatecznie IOP, pomimo przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych.

Jednakże w powyższych sytuacjach wytyczne wskazują, aby w pierwszej kolejności zmienić lek stosowany w monoterapii podawany w ramach pierwszej linii leczenia.

Według rekomendacji EGS 2014 terapia łączona dwoma substancjami nie jest rekomendowana jako I linia leczenia. Jednak może być stosowana w wybranych przypadkach, np. w zaawansowanej jaskrze i/lub przy bardzo wysoki poziomie IOP lub gdy pożądana wartość IOP jest niższa niż poziom IOP uzyskiwany podczas stosowania pojedynczych leków. Wytyczne amerykańskie wskazują, iż preparaty złożone mogą wpłynąć na lepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, dzięki zmniejszonej liczbie kropli podawanych do oczu.

Do dostępnych terapii złożonych wymienianych przez niektóre wytyczne należą przede wszystkim leki zawierające w swym składzie β -blokery (EGS 2014, SOS 2012, AOA 2011). Jedynie europejskie wytyczne **EGS 2014** wymieniają terapię preparatem złożonym, który nie zawiera β -blokera a zawierającym **brynzolamid i brymonidynę**.

Ponadto w ramach prowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dokument NICE Advice 2015, dotyczący leczenia jaskry z zastosowaniem preparatu skojarzonego, zawierającego brynzolamid i brymonidynę. W streszczeniu dokumentu wskazano, iż nie ma opublikowanych badań porównujących terapię skojarzoną brynzolamidem i brymonidyną z innymi lekami stosowanymi w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego. Lek zawierający jednocześnie brynzolamid i brymonidynę może stanowić alternatywną opcję leczenia dla niektórych

osób, dla których terapia analogami prostaglandyn i β -blokerami jest nieodpowiednia. W NICE Advice 2015 przytoczono również wytyczne EGS, które sugerują, iż terapia skojarzona powinna być proponowana jedynie w przypadku, gdy pacjent przyjmuje jedną z substancji czynnej terapii łączonej i uzyskał częściową odpowiedź.

Wytyczne wymieniają również laseroterapię jako dostępny sposób leczenia jaskry. Laseroterapia może być stosowana u pacjentów, którzy mają trudności z podaniem leku, nie odpowiadają na leczenie lub nie mogą zostać zakwalifikowani do operacji (NHMRC 2010). Amerykańskie wytyczne AOA 2011 wskazują ponadto, iż laserowa trabekuloplastyka jest często stosowana gdy obecność działań niepożądanych uniemożliwia stosowanie pewnych leków. Polskie wytyczne z 2014 r. wskazują natomiast, iż w celu zahamowania progresji uszkodzenia jaskrowego należy pacjenta skierować na dodatkowe leczenie laserowe lub leczenie chirurgiczne w przypadku gdy 2 leki miejscowe (w tym możliwe jest zastosowanie 1 leku złożonego) nie obniżają wystarczająco ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTO 2014	<p>Postępowanie w jaskrze Wytyczne nie wymieniają możliwych połączeń leków w terapii złożonej, w tym nie wymieniają połączenia brynzolamidu i brymonidyny.</p> <p><u>Terapia I rzutu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLT jako alternatywa dla kropli p/jaskrowych; • Leczenie powinno się zacząć od jednego leku (monoterapia); • Każde oko należy traktować odrębnie; • Jako lek I rzutu zaleca się prostaglandyny/prostamidy; • Jako inne leki I rzutu wymieniono: beta-blokery, alfa2-agoniści, inhibitory anhidrazy węglanowej; • Wybierając leki należy wziąć pod uwagę stopień obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego, tolerancję leku, jakość życia i koszty terapii. <p>Redukcja IOP w początkowej monoterapii – przynajmniej 20% względem wartości wyjściowych. Redukcja IOP mniejsza niż 10% uznana jest za brak odpowiedzi.</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność leku w monoterapii jest zwykle mniejsza niż w terapii skojarzonej. • Preferuje się leki łączone, gdy tylko jest to możliwe ze względu na wygodę stosowania, mniejszą podaż konserwantu i szansę na stosowanie się do zaleceń lekarza. <p>W przypadku, gdy 2 leki miejscowe (w tym możliwe jest zastosowanie 1 leku złożonego) nie obniżają ciśnienia wewnątrzgałkowego wystarczająco na tyle, by zahamować progresję uszkodzenia jaskrowego należy pacjenta skierować na dodatkowe leczenie laserowe lub leczenie chirurgiczne.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Stany Zjednoczone	AAO 2015	<p>Wskazanie: pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania Rekomendacje nie wskazują możliwych opcji terapii złożonych, w tym nie wymieniają połączenia brynzolamidu i brymonidyny.</p> <p>Według wytycznych nadciśnienie oczne może zostać zmniejszone poprzez farmakoterapię, terapię laserową lub operację.</p> <p>Wytyczne wymieniają dostępne opcje terapeutyczne i wskazują ich wpływ na obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn – redukcja IOP 25–33%, • antagoniści receptorów β-adrenergicznych – redukcja IOP 20–25%, • agoniści receptorów α-adrenergicznych – redukcja IOP 20–25%, • parasympatykomimetyki – redukcja IOP 20–25%, • inhibitory anhidrazy węglanowej podawane miejscowo – redukcja IOP 15–20%, • doustne inhibitory anhidrazy węglanowej – redukcja IOP 20–30%, • leki hiperosmotyczne – redukcja IOP (brak danych). <p><u>Fazy terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn są najczęściej wybierane jako terapia początkowa, ze względu na fakt, iż są najbardziej efektywne, dobrze tolerowane, podawane raz dziennie oraz stosunkowo bezpieczne. • Jeżeli pojedynczy lek jest efektywny w obniżaniu IOP, jednak nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia, można rozważyć zastosowanie terapii złożonej lub zmianę leku. • Jeżeli terapia nie obniża dostatecznie IOP, pomimo przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych, lek może zostać zastąpiony produktem alternatywnym lub terapią złożoną. Terapia może być zmieniana do momentu ustalenia skutecznego leczenia.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Odpowiednia terapia jaskry wymaga ścisłego przestrzegania zaleceń. Często jest to nieosiągalne, dlatego preparaty złożone z dwóch substancji czynnych mogą wpłynąć na lepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, dzięki zmniejszonej liczbie kropli podawanych do oczu.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Europa	EGS 2014	<p>Wskazanie: jaskra ogółem</p> <p>Wytuczne wymieniają terapie złożone, w tym połączenie brynzolamidu i brymonidyny.</p> <p>Wytuczne wskazują, na podstawie wyników z badań klinicznych, na korzyści wynikające z obniżenia IOP w leczeniu pierwotnej jaskry otwartego kąta przesączenia i zmniejszenia ryzyka rozwoju jaskry u osób z nadciśnieniem ocznym. Celem leczenia jaskry jest obniżeniem IOP. Docelowe wartości IOP mogą się różnić, dlatego poziom docelowego ciśnienia powinien być oceniany indywidualnie, osobno dla każdego oka.</p> <p><u>Leki pierwszego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn i prostamidy: <ul style="list-style-type: none"> ○ analogi prostaglandyn: bimatoprost 0,03%, tafluprost 0,015%, trawoprost 0,003–0,004%, ○ prostamidy: bimatoprost 0,01–0,03%; • agoniści receptorów α2-adrenergicznych (α2-mimetyki): <ul style="list-style-type: none"> ○ α2-selektywni: apraklonidyna 0,5–1,0%, brymonidyna 0,2%, klonidyna 0,125–0,5%; • β-blokery: <ul style="list-style-type: none"> ○ nieselektywne: befunolol 0,5%, lewobunolol 0,25%, metypranolol 0,1–0,3%, tymolol 0,1–0,5%, karteolol 0,5–2,0%, ○ β1-selektywne: betaksolol 0,5%; • inh bitory anhidrazy węglanowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ systemowe, doustne: acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid, ○ miejscowe: brynzolamid 1%, dorzolamid 2%; • parasympatykomimetyki <ul style="list-style-type: none"> ○ działające bezpośrednio (pilocarpina, karbachol) ○ działające niebezpośrednio (bromek demekarium, jodek ekotiopatu) <p><u>Zmiana leku na inny</u></p> <p>W przypadku <u>nieskuteczności</u> pierwszej linii leczenia lub związanych z nią działań niepożądanych częściej zaleca się zastosowanie innego leku zamiast terapii złożonej.</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <p>Jeżeli monoterapia jest dobrze tolerowana i efektywna w zmniejszaniu IOP, jednak <u>nie osiągnięto pożądanego ciśnienia</u>, należy rozważyć dodanie drugiego leku (II linia leczenia). Preparaty złożone są bardziej pożądane niż terapia lekami podawanymi osobno.</p> <p>Terapia skojarzona nie jest rekomendowana jako I linia leczenia. Jakkolwiek w wybranych przypadkach, tj.: zaawansowana jaskra i/lub bardzo wysoki poziom IOP, gdy pożądana wartość IOP przewyższa efektywność pojedynczych leków, można zastosować terapię złożoną.</p> <p>Jeśli terapia złożona nie wpłynie wystarczająco na obniżenie IOP, można zastąpić jeden ze stosowanych leków innym lub dodać trzeci lek. Na tym etapie terapii należy również rozważyć laseroterapię lub operację. Do grupy zalecanych kombinacji leków należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bimatoprost 0,03%/tymolol 0,5%, • latanoprost 0,005%/tymolol 0,5%, • trawoprost 0,0004%/tymolol 0,5%, • brymonidyna 0,2%/tymolol 0,5%,

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • dorzolamid 2%/tymolol 0,5%, • pilokarpina 2%/tymolol 0,5%, • pilokarpina 4%/tymolol 0,5%, • pilokarpina 2%/metypranolol 0,1%, • pilokarpina 2%/karteolol 2%, • brynzolamid 1%/brymonidyna 0,2%, • tafluprost 0,0015%/tymolol 0,5%. <p>W wytycznych uwzględniono możliwość zastosowania preparatu złożonego brynzolamid 1%/brymonidyna 0,2%, wskazując na to, iż jest to nowy preparat niezawierający w swoim składzie β-blokerów, które mogą się przyczyniać do wystąpienia ogólnoustrojowych skutków ubocznych. Ze względu jednak na fakt, iż jest to preparat, który dopiero niedawno został zarejestrowany przez FDA (w momencie publikacji tych wytycznych lek nie został jeszcze zarejestrowany EMA), nie jest on na razie powszechnie dostępny na rynku europejskim.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> informacja niedostępna</p>
Szwecja	SOS 2012	<p>Wskazanie: jaskra ogółem</p> <p>Rekomendacje dla jaskry Szwedzkiego Związku Okulistyki (wytyczne powstały przed dopuszczeniem do obrotu leku skojarzonego Simbrinza)</p> <p>Rekomendacje nie wskazują konkretnych terapii skojarzonych, w tym terapii z łącznym zastosowaniem brynzolamidu i brymonidyny.</p> <p>Celem leczenia jest utrzymanie możliwości widzenia i jakości życia pacjenta, a nie utrzymanie IOP poniżej konkretnego poziomu. Jakkolwiek wytyczne wskazują, iż obniżenie poziomu IOP jest efektywne w leczeniu jaskry oraz zmniejsza również ryzyko rozwoju jaskry u osób z nadciśnieniem ocznym.</p> <p>W wytycznych wymieniono leki dostępne w Szwecji w 2010: parasympatikomimetyki, sympatomimetyki, inhibitory anhidrazy węglanowej, β-blokery, analogi prostaglandyn i leki złożone (pilokarpina + timolol, dorzolamid + timolol, brynzolamid + timolol, brymonidyna + timolol, latanoprost + timolol, bimatoprost + timolol).</p> <p>β-blokery i analogi prostaglandyn są lekami I-ego wyboru, jeżeli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania.</p> <p><u>Zmiana terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli monoterapia nie pozwala na osiągnięcie docelowego IOP, konieczne jest przetestowanie innego leku lub dodanie innego leku do terapii. • Jeżeli monoterapia jest skuteczna w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, jednakże nie udało się osiągnąć docelowego ciśnienia, uzasadnionym jest dodanie kolejnego leku. Alternatywnie, jeśli terapia ma ograniczoną efektywność, pierwszym krokiem powinno być przetestowanie innego leku. • W obydwu ww. przypadkach laseroterapia jest możliwą opcją. <p><u>Terapia łączona</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat dawkowania powinien być prosty, aby ułatwić przestrzeganie zaleceń. • Należy unikać więcej niż dwóch aplikacji dziennie, z więcej niż dwóch butelek przy każdym podaniu. <p><u>Wytyczne dotyczące nadciśnienia ocznego</u></p> <p>Należy rozważyć leczenie nadciśnienia ocznego, gdy IOP jest wyższe niż 28–30 mmHg lub występuje zespół złuszczenia.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>
Stany Zjednoczone	AOA 2011	<p>Opieka nad pacjentem z jaskrą otwartego kąta przesączania</p> <p>Rekomendacje nie wskazują terapii złożonej z brynzolamidu i brymonidyny.</p> <p>W sugestiach dotyczących leczenia POAG (pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania) i OHT (nadciśnienie oczne) wskazano, iż w przypadku OH można przeprowadzić ocenę ryzyka rozwoju jaskry.</p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p>W ramach terapii farmakologicznej jaskry otwartego kąta zastosowanie znajduje następujące 5 grup leków:</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • Analogi prostaglandyn: trawoprost, latanoprost, bimatoprost. • Agoniści receptorów α2-adrenergicznych, zarówno nieselektywni: epinefryna, dipiwefryna, jak i selektywni: brymonidyna i apraklonidyna. • β-blokerzy: <ul style="list-style-type: none"> ◦ nieselektywne: kartelol, lewobunolol, metypranolol, tymolol, ◦ selektywny betaksolol. • Inhibitory anhidrazy węglanowej, stosowane zarówno systemowo: acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid, jak i miejscowo: dorzolamid, brynzolamid. • Agoniści receptorów cholinergicznyc – miotyki: pilokarpina i karbachol. <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania terapii lekami złożonymi: połączenia dorzolamid/tymolol i brymonidyna/tymolol. W wytycznych wskazano, że stosowanie leku brynzolamid dwa razy dziennie w skojarzeniu z tymololem przynosi efekty addytywne.</p> <p><u>Laserowa trabekuloplastyka</u></p> <p>Laserowa trabekuloplastyka jest często stosowana po niepowodzeniu terapii lekami miejscowymi w osiągnięciu docelowego IOP, gdy progresja choroby wymaga dalszej redukcji IOP, gdy obecność działań niepożądanych uniemożliwia stosowanie pewnych leków lub gdy pacjent nie jest w stanie zakraplać oczu.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Australia	NHMRC 2010	<p>Wytyczne dotyczą skriningu, rokowania, diagnozy, leczenia i zapobiegania jaskrze. W wytycznych nie omówiono możliwości stosowania połączenia brynzolamidu z brymonidyną.</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn np. latanoprost, • beta-blokerzy nieselektywne (np. tymolol) i selektywny betaksolol, <p><u>II linia leczenia (wytyczne wskazują, iż w pierwszej kolejności należy zastąpić dotychczas stosowany lek):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki złożone: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Combigan - brymonidyna/tymolol, ◦ Cosopt - dorzolamid/tymolol, ◦ DuoTrav - trawoprost/tymolol, ◦ Xalacom - latanoprost/tymolol. • agoniści receptorów α-2-adrenergicznych <ul style="list-style-type: none"> ◦ brymonidyna, ◦ apraklonidyna. • inhibitory anhidrazy węglanowej stosowane miejscowo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ dorzolamid, ◦ brynzolamid. <p><u>III linia leczenia (terapia skojarzona; leczenie systemowe jeśli pacjent nie kwalifikuje się do terapii laserem lub operacji):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona, • inhibitor anhidrazy węglanowej stosowany systemowo – acetazolamid, • środki cholinergiczne (miotyki) np. karbachol. <p>Wytyczne rekomendują stosowanie laserowej trabekuloplastyki gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent ma trudności z podaniem leku;

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • pacjent nie odpowiada na leczenie; • pacjent nie mogą zostać zakwalifikowani do operacji. <p>Nadciśnienie oczne</p> <p>Konieczność oceny ryzyka rozwoju jaskry u pacjentów z OH przy zastosowaniu pomiaru IOP, pomiaru centralnej grubości rogówki, w celu podjęcia decyzji, którzy pacjenci z OHT wymagają leczenia.</p> <p>Wytyczne wskazują, iż pacjenci z niskim ryzykiem rozwoju jaskry powinni być monitorowani, natomiast leczenie należy wprowadzić u pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju jaskry.</p> <p>Źródło finansowania: Department of Health and Ageing</p>
Wielka Brytania	NICE 2009	<p>Diagnostyka i leczenie przewlekłej jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego.</p> <p>W wytycznych nie wymieniono kombinacji leków brynzolamid/brymonidyna.</p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p>Zaleca się stosowanie leków z pięciu grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych prostaglandyn, • beta-blokerów, • inh bitorów anhidrazy węglanowej, • sympatykomimetyków oraz miotyków. <p>W przypadku terapii farmakologicznej najczęściej stosuje się leki podawane miejscowo. Lekiem pierwszego wyboru w przypadku leczenia OAG są analogi prostaglandyn, natomiast w przypadku leczenia OHT w pierwszej linii stosuje się oprócz nich również beta-blokery.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>W przypadku, gdy aktualnie stosowana terapia (farmakologiczna lub chirurgiczna) nie obniża dostatecznie IOP zalecane jest alternatywne leczenie farmakologiczne, za pomocą: analogów prostaglandyn, beta-blokerów, inh bitorów anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyków lub więcej niż jednego produktu leczniczego stosowanego jednocześnie. Jeżeli pacjent z OAG nie decyduje się na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego lub istnieją przeciwwskazania do przeprowadzenia takiego zabiegu, wówczas również wskazane jest zastosowanie jednej z wyżej wymienionych terapii farmakologicznych.</p> <p>Jako dostępne preparaty złożone wytyczne wymieniają kombinacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bimatoprost/tymolol, • latanoprost/tymolol, • trawoprost/tymolol, • brymonidyna/tymolol, • dorzolamid/tymolol. <p>Wytyczne wskazują, iż przewagą leczenia preparatem złożonym nad leczeniem dwoma środkami równocześnie jest wygodniejszy sposób dawkowania oraz możliwe niższe koszty. Natomiast wadą takiego leczenia jest ograniczona możliwość wpływania na stężenie konkretnej substancji czynnej w preparacie oraz brak możliwości podania konkretnej substancji czynnej o danej porze dnia. Podanie leku złożonego nie musi zawsze zapewniać takiej samej skuteczności, co właściwe użycie substancji podawanych indywidualnie, a działania niepożądane wynikające ze zwiększonej dawki tymololu mogą być częstsze.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
Kanada	COS 2009	<p>Wskazanie: leczenie jaskry u dorosłych.</p> <p>W wytycznych brak jest odniesienia do połączenia brynzolamidu z brymonidyną.</p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p>Produkty lecznicze stosowane w ramach leczenia jaskry należą do 5 grup (patrz wytyczne AOA z 2011 r.). Najczęstszymi lekami stosowanymi przy rozpoczęciu leczenia są analogi prostaglandyn.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>W celu osiągnięcia pożądanego poziomu IOP może być niezbędne stosowanie leczenia skojarzonego, jednak liczba podawanych preparatów oraz częstość aplikacji powinny być jak najmniejsze, aby dodatkowo nie pogarszać jakości życia chorego oraz zwiększyć szansę na stosowanie się przez pacjenta do zalecanego schematu leczenia. Wytyczne podkreślają, że rozwiązaniem tego problemu mogą być leki złożone, zawierające więcej niż jedną substancję czynną.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

SLT –selektywna trabekuloplastyka laserowa (ang. *selective laser trabeculoplasty*)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowiska w sprawie zasadności stosowania preparatu Simbrinza w celu obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Na podstawie opinii eksperta klinicznego technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce w populacji docelowej w co najmniej II linii leczenia są:

- leki złożone zawierające analogi prostaglandyn i β -blokery,
- podawane oddzielnie (leczenie skojarzone) analogi prostaglandyn z β -blokerami, brynzolamidem, dorzolamidem lub brymonidyną,
- podawane oddzielnie (leczenia skojarzone) **brynzolamid z brymonidyną** oraz dorzolamid lub brynzolamid z β -blokerem,
- leki złożone bez analogów prostaglandyn zawierające: dorzolamid/timolol, brymonidyna/timolol, brynzolamid/tymolol.

Według prof. dr hab. Wandy Romaniuk *w terapii jaskry istnieją trzy metody: leczenie farmakologiczne, leczenie chirurgiczne i laseroterapia. Ta ostatnia stosowana jest w przypadkach braku efektów leczenia farmakologicznego lub przy wystąpieniu procesów uczuleniowych. Efekty uzyskane metodą laseroterapii nie są długotrwałe i nie zawsze skuteczne.* Dr hab. Grabska-Liberek wskazała natomiast, iż *laseroterapia stanowi alternatywę dla leczenia farmakologicznego u pacjentów z niskim stopniem zaawansowania jaskry, którzy nie chcą lub nie mogą regularnie stosować leków miejscowych. Laseroterapia w jaskrze pierwotnej otwartego kąta powoduje czasowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, dzięki czemu można odroczyć włączenie leczenia farmakologicznego.*

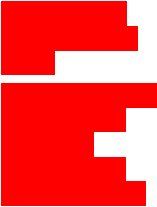
Dwóch ekspertów [REDACTED] oraz prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon wskazało, iż wnioskowany lek może zastąpić leczenie skojarzone z dwóch oddzielnie podawanych leków jednoskładnikowych zawierających następujące substancje:

- **brynzolamid i brymonidynę,**
- **dorzolamid i brymonidynę,**

Natomiast częściowo może zastąpić terapię:

- dorzolamidem i timololem,
- brynzolamidem i timololem,
- lekami złożonymi z dorzolamidu i timololu.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. Wanda Romaniuk Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki</p>	<p><i>W zasadzie, w leczeniu jaskry, nie ma uniwersalnego leku pierwszego rzutu. Terapię można rozpocząć, w zależności od rodzaju jaskry prostaglandynami lub betablokerami. W następnym etapie leczenia można zastosować między innymi brynzolamid, a przy jego nieskuteczności brymonidynę.</i></p>	<p>Brak odpowiedzi na zadane pytanie.</p>	<p><i>Każda monoterapia jest tańsza w porównaniu z jakąkolwiek terapią łączoną (...).</i></p>	<p><i>Najskuteczniejszą metodą leczenia jaskry jest procedura chirurgiczna. Leczenie farmakologiczne jest mniej efektywne i wymaga większych nakładów finansowych.</i></p>	<p>Brak odpowiedzi na zadane pytanie.</p>
	<p><i>Leczenie skojarzone z zastosowaniem dwóch oddzielnie podawanych leków (z uwzględnieniem analogów prostaglandyn): bimatoprost 0,03% (Lumigan) + timolol 0,5% (Oftensin); latanoprost 0,005% + timolol 0,5% (Oftensin); trawoprost 0,004% (Travatan) + timolol 0,5% (Oftensin); tafluprost 0,0015% (Taflotan) + timolol 0,5% (Oftensin) oraz połączenia wymienionych analogów prostaglandyn z dodawanymi w oddzielnych aplikacjach brynzolamidem 1% (Azopt) lub dorzolamidem 2% (Trusopt) lub brymonidyną 0,2% (Alphagan).</i></p> <p><i>Leczenie skojarzone przy pomocy leku złożonego (zawierającego analog prostaglandyny i beta-bloker): bimatoprost/timolol (Ganfort); latanoprost/timolol (Xalacom) i trawoprost/timolol (Duotrav).</i></p> <p><i>Leczenie skojarzone z zastosowaniem dwóch oddzielnie podawanych leków (bez analogów prostaglandyn): brynzolamid 1% (Azopt) + brymonidyna 0,2% (Alphagan); dorzolamid 2% (Trusopt) + timolol 0,5% (Oftensin); brynzolamid 1% (Azopt) + timolol 0,5% (Oftensin).</i></p> <p><i>Leczenie skojarzone przy pomocy leku złożonego (bez analogów prostaglandyn): dorzolamid/timolol (Cosopt); brymonidyna/timolol (Combigan); brynzolamid/timolol (Azarga).</i></p> <p><i>Podane powyżej technologie odnoszą się</i></p>	<p><i>Najbardziej możliwe w praktyce jest zastąpienie wnioskowaną technologią medyczną (mniej korzystnego ze względu na dawkowanie) leczenia skojarzonego z zastosowaniem dwóch oddzielnie podawanych leków – w większości: brynzolamid 1% (Azopt) + brymonidyna 0,2% (Alphagan); dorzolamid 2% (Trusopt)+ brymonidyna 0,2% (Alphagan) oraz częściowo: dorzolamid 2% (Trusopt) + timolol 0,5% (Oftensin); brynzolamid 1% (Azopt) + timolol 0,5% (Oftensin) oraz leków złożonych zawierających dorzolamid/timolol (Cosopt).</i></p> <p><i>Zasadność zastąpienia dotychczasowej terapii złożonej wnioskowaną technologią dotyczy zwłaszcza chorych z przeciwwskazaniami (lub brakiem tolerancji) do stosowania beta-blokerów.</i></p>	<p><i>Refundowane preparaty złożone zawierające latanoprost/timolol (np. Xalacom).</i></p> <p><i>Refundowane (generyczne) preparaty złożone zawierające dorzolamid/timolol (np. Oftidorix).</i></p> <p><i>W przypadku terapii zawierających te same substancje czynne (brynzolamid i brymonidynę) jedynie możliwe jest zastosowanie oddzielnie podawanych (refundowanych) leków brynzolamid 1% (Azopt) i brymonidyna 0,2% (Alphagan).</i></p>	<p><i>Terapia złożona z zastosowaniem preparatów łączonych z analogiem prostaglandyn i timolelem (bimatoprost/timolol, latanoprost/timolol i trawoprost/timolol) oraz preparaty łączone z timolelem bez analogów prostaglandyn (brinzolamid/timolol, dorzolamid/timolol i brymonidyna/timolol).</i></p>	<p>Ekspert zaznaczył, iż we wnioskowanym wskazaniu zalecane jest stosowanie preparatów złożonych, które powodują dodatkowe obniżenie ciśnienie wewnątrzgałkowe (CWG) w porównaniu do nieskutecznej monoterapii.</p> <p><i>- Terminology and Guidelines for Glaucoma (4th Edition, 2014)</i></p> <p><i>- Postępowanie w jaskrze (PTO, czerwiec 2014).</i></p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p><i>także do odpowiednich postaci generycznych.</i></p> <p><i>Wnioskowana technologia medyczna (brynzolamid/brymonidyna) jest pierwszą dostępną terapią w postaci preparatu złożonego bez zawartości beta-blokerów (może być stosowana u chorych z przeciwwskazaniem do podawania beta-blokerów).</i></p>				
<p>Dr hab. Iwona Grabska-Liberek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Politerapia za pomocą preparatu złożonego z antagonistów receptorów β-adrenergicznych i prostaglandyn lub inhibitora anhidrazy węglanowej, lub agonisty receptora α-adrenergicznego • Laseroterapia • Leczenie chirurgiczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Objęcie refundacją leku Simbrinza częściowo zastąpi stosowanie leków złożonych zawierających antagonistę receptorów β-adrenergicznych (szczególnie u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do zastosowania tej grupy leków) • ze względu na liczne korzyści wynikające z terapii lekiem złożonym lek zostanie zastosowany u pacjentów, którzy do tej pory stosowali oddzielnie brynzolamid i brymonidynę. 	<p><i>Biorąc pod uwagę koszty przewlekłego leczenia jaskry, leczenie chirurgiczne jest technologią najtańszą.</i></p>	<p><i>Nie istnieje jedna najskuteczniejsza metoda leczenia jaskry. Dobór leczenia zalecany jest indywidualnie w zależności od wielu czynników, z których najważniejsze to stopień zaawansowania jaskry, wysokość ciśnienia wewnątrzgałkowego, stan zdrowia czy wiek pacjenta.</i></p>	<p><i>W Polsce w przypadku nieosiągnięcia skutecznego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego zaleca się zastosowanie innego leku w monoterapii. Jeżeli mimo to ciśnienie wewnątrzgałkowe nie zostaje skutecznie obniżone, zaleca się zastosowanie politerapii (dołączenie drugiego leku, najczęściej pod postacią preparatu złożonego).</i></p> <p><i>- „Postępowanie w jaskrze” - wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2013 r.</i></p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki</p>	<p><i>Zalecanym postępowaniem mającym na celu obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. intraocular pressure) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP, jest terapia łączona, w której stosowane są różne kombinacje leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe o różnym mechanizmie działania:</i></p> <p><i>timolol + analogi prostaglandyn (timolol + bimatoprost, imolol + latanoprost, timolol + trawoprost)</i></p> <p><i>timolol + brynzolamid; timolol + dorzolamid i timolol + brymonidyna.</i></p>	<p><i>Prawdopodobne jest zastąpienie preparatów stosowanych w monoterapii, lub podawanych jednocześnie jako oddzielne (brynzolamid + brymonidyna lub dorzolamid + brymonidyna). Możliwe jest też zastosowanie Symbrinza zamiast innych preparatów łączonych zawierających timolol.</i></p>	<p><i>Najtańszym postępowaniem obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe jest przeciwjaskrowy zabieg operacyjny. Wiąże się jednak z możliwością powikłań, między innymi odczynem zapalnym, wtórną pogorszenie widzenia po operacji.</i></p>	<p><i>Skuteczność terapii jaskry określa się na podstawie dynamiki procesu chorobowego. Brak progresji powstałych już uszkodzeń w obszarze tarczy nerwu wzrokowego i komórek zwojowych siatkówki przekłada się na zachowanie funkcji (poła widzenia) i świadczy o tym, że nie musimy zmieniać stosowanej monoterapii. Najczęściej jednak skuteczność leczenia z czasem maleje, pojawiają się też</i></p>	<p><i>Na podstawie:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terminology and Guidelines for Glaucoma (2014) 2. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (2014): „Postępowanie w jaskrze” <p><i>można stwierdzić, że preparaty złożone powodują dodatkowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu do nieskutecznej monoterapii.</i></p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				<p><i>niejednokrotnie objawy nietolerancji leku. Stopniowe dodawanie kolejnych preparatów obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe nie zawsze jest skuteczne, zagraża powierzchni oka, a poza tym pacjent obciążony koniecznością stosowania często i w dużej ilości leków przestaje współpracować. Tak więc preparaty łączone stanowią bardzo korzystne rozwiązanie u wielu chorych.</i></p> <p><i>Ponadto preparaty złożone umożliwiają lepszą kontrolę ciśnienia wewnątrzgałkowego, mniejsze jest ryzyko fluktuacji (które są niekorzystne).</i></p>	

CWG – ciśnienie wewnątrzgałkowe

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. Z 2016 r. poz. 27), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu jaskra są leki z następujących grup limitowych:

- 211.0 Leki przeciwjaskrowe - parasympatykomimetyki – pilokarpina (poziom odpłatności - 30%);
- 212.2 Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu (poziom odpłatności - ryczałt):
 - brimonidinum,
 - brinzolamidum,
 - dorzolamidum,
 - brimonidinum + timololum,
 - dorzolamidum + timololum;
- 213.0 Leki przeciwjaskrowe - beta-adrenolityki do stosowania do oczu (poziom odpłatności – 30%):
 - betaxololum,
 - timololum;
- 214.0 Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone (poziom odpłatności – 30%):
 - bimatoprostum,
 - latanoprostum,
 - tafluprostum,
 - travoprostum,
 - bimatoprostum + timololum,
 - latanoprostum + timololum,
 - travoprostum + timololum.

Zgodnie z Obwieszczeniem wszystkie ww. grupy leków refundowane są we wskazaniu jaskra. Refundowane terapie skojarzone (leki składające się z dwóch substancji czynnych) obejmują natomiast leki, w których skład wchodzi β-adrenolityki. Tym samym w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Simbrinza, byłby on pierwszym refundowanym złożonym produktem leczniczym niezawierającym β-adrenolityka.

Należy jednocześnie zwrócić uwagę, iż w odróżnieniu od wszystkich leków znajdujących się obecnie w grupie limitowej 212.2, dla których poziom odpłatności został ustalony jako ryczałt, proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności dla leku Simbrinza wynosi 30%, co jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu wnioskowanym lub zbliżonym do wnioskowanego

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
211.0 Leki przeciwjaskrowe - parasympatykomimetyki – pilokarpina								
Pilocarpinum WZF 2%, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	Pilocarpinum	10 ml (2x5 ml)	5909990237524	6,05	6,35	8,76	30%	2,63
212.2 Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu								
Alphagan, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	Brimonidinum	5 ml	5909990865024	22,68	23,81	29,88	ryczałt	3,20
Biprolast, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml		3 but.po 5 ml	5906414000900	50,22	52,73	64,37		8,00
Biprolast, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml		5 ml (but.)	5909990874194	22,68	23,81	29,88		3,20
Briglau PPH, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml		5 ml (but.)	5909990974641	22,68	23,81	29,88		3,20
Brymont, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml		5 ml	5909990866106	16,74	17,58	23,65		3,20
Luxfen, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml		5 ml (but.)	5909990677733	22,68	23,81	29,88		3,20
Combigan, krople do oczu, roztwór, 2+5 mg/ml	Brimonidinum + Timololum	1 but.po 5 ml	5909990570546	32,55	34,18	29,88		13,57
Azopt, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml	Brinzolamidum	1 but.po 5 ml	5909990869114	31,23	32,79	29,88		12,18
Brinzolamide Sandoz, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml		1 butelka po 5 ml	5909991189648	22,68	23,81	29,88		3,20
Optilamid, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml		1 but.po 5 ml	5909991223571	22,68	23,81	29,88		3,20
Dolopt, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	Dorzolamidum	1 but.po 5 ml	5909990653331	16,20	17,01	19,92		4,97
Dorzolamid STADA, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml		1 but.po 5 ml	5909990880591	16,44	17,26	19,92		5,22
Dorzolamid Teva, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml		1 but.po 5 ml	5909990695744	15,12	15,88	19,92		3,84
Dorzostill, krople do oczu, 20 mg/ml		5 ml	5909990795284	16,74	17,58	19,92		5,54
Dropzol, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml		5 ml (but.)	5909990838325	16,15	16,96	19,92		4,92
Nodom, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml		1 but.a 5 ml	5909990942855	17,17	18,03	19,92		5,99
Oftidor, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml		5 ml (but.)	5909990849741	18,85	19,79	19,92	7,75	
Rozalin, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml		3 x 5 ml	5906414000962	45,36	47,63	56,89	5,33	
Rozalin, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml		1 but.po 5 ml	5909990643929	18,90	19,85	19,92	7,81	
Trusopt, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml		1 but.po 5 ml	5909990661329	17,17	18,03	19,92	5,99	
Cosopt, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		Dorzolamidum + Timololum	1 but.po 5 ml	5909990442423	26,14	27,45	29,88	6,84
Dolopt Plus, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		1 but.po 5 ml	5909990746545	21,6	22,68	28,75	3,20	

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Dorzolamide + Timolol Genoptim, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		1 but. (5 ml)	5909990894383	19,11	20,07	26,14		3,20
Dotiteva, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		5 ml (but.)	5909990799343	19,44	20,41	26,48		3,20
Dropzol Tim, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		1 but.po 5 ml	5909990898305	19,06	20,01	26,08		3,20
Nodom Combi, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		5 ml (but.)	5909991067267	22,68	23,81	29,88		3,20
Oftidorix, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		5 ml	5909990866144	19,21	20,17	26,24		3,20
Rozacom, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		3 x 5 ml w butelce	5906414000955	57,16	60,02	71,66		8,00
Rozacom, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		1 but.po 5 ml	5909990746705	23,65	24,83	29,88		4,22
Tymolamid, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml		5 ml (but.)	5909990864225	19,98	20,98	27,05		3,20
213.0 Leki przeciwjaskrowe - beta-adrenolityki do stosowania do oczu								
Betoptic S, krople do oczu, zawiesina, 2,5 mg/ml	Betaxololum	5 ml	5909990186518	10,26	10,77	4,83	30%	8,77
Betoptic S, krople do oczu, zawiesina, 2,5 mg/ml		10 ml	5909990186525	21,75	22,84	9,66		18,65
Optibetol 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml		5 ml (but.)	5909990925513	6,33	6,65	4,83		4,65
Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml	Timololum	1 but.po 5 ml	5909990187713	4,91	5,16	4,83		3,16
Oftensin, krople do oczu, roztwór, 2,5 mg/ml		5 ml	5909990073610	3,28	3,44	4,83		1,45
Oftensin, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml		5 ml	5909990073719	3,28	3,44	4,83		1,45
214.0 Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone								
Bimican, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	Bimatoprostum	1 but.po 3 ml	5909991097066	34,02	35,72	41,28	ryczałt	5,22
Bimican, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml		3 but.po 3 ml	5909991097073	102,06	107,16	120,74		8,96
Lumigan, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml		1 but.po 3 ml	5909990008469	35,2	36,96	41,28		6,46
Ganfort, krople do oczu, roztwór, 0,3+5 mg/ml	Bimatoprostum + Timololum	1 but.po 3 ml	5909990574315	50,46	52,98	41,28		22,48
Akistan, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	Latanoprostum	1 but.po 2,5 ml	5909990995479	22,68	23,81	30,85		3,20
Latalux, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml		1 but. a 2,5 ml	5909990813582	29,16	30,62	36,86		4,00
Latanoprost Arrow, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml		1 but.po 2,5 ml	5909990713158	28,62	30,05	36,86	3,43	
Latanoprost Genoptim, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml		2,5 ml (but.)	5909990931873	28,07	29,47	36,51	3,20	
Latanoprost STADA, krople do oczu, 50 µg/ml		2,5 ml (but.)	5909990853007	23,76	24,95	31,99	3,20	
Latanost, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml		2,5 ml (but.)	5909990859702	27,97	29,37	36,41	3,20	

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Monoprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml		30 szt. (6 saszetek po 5 poj. jednodawkowych)	5909991019693	34,56	36,29	44,23		3,20
Monoprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml		90 szt. (18 saszetek po 5 poj. jednodawkowych)	5909991019709	103,57	108,75	122,69		9,60
Polprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml		1 but.po 2,5 ml	5909990873005	25,92	27,22	34,26		3,20
Rozaprost, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/1 ml		2,5 ml	5909990841448	29,16	30,62	36,86		4,00
Rozaprost Mono, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml		30 poj.	5909991102883	33,48	35,15	43,09		3,20
Xalatan, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml (0,005%)		2,5 ml (but.)	5909990411818	29,16	30,62	36,86		4,00
Xaloptic, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml		3 but.a 2,5 ml	5903060601673	86,67	91,00	104,04		8,00
Xaloptic, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml		2,5 ml (but.)	5909990741311	32,40	34,02	36,86		7,40
Latacom, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml		3 but.po 2,5 ml	5906414000948	68,03	71,43	84,47		8,00
Latacom, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml		2,5 ml (but.)	5909990879687	33,48	35,15	36,86		8,53
Latanoprost + Timolol STADA, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml		2,5 ml	5909990872824	22,68	23,81	30,85		3,20
Polprost Plus, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml		1 but.po 2,5 ml	5909990872879	25,92	27,22	34,26		3,20
Tilaprox, krople do oczu, 50+5 µg/ml + mg/ml		2,5 ml	5909990946587	28,94	30,39	36,86		3,77
Timlatan, krople do oczu, 50+5 µg/ml + mg/ml		2,5 ml	5909990919505	31,86	33,45	36,86		6,83
Timprost, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	1 but.po 2,5 ml	5909991004897	32,40	34,02	36,86	7,40		
Xalacom, krople do oczu, roztwór, 0,05+5 mg/ml	2,5 ml (but.)	5909991057213	32,40	34,02	36,86	7,40		
Xaloptic Combi, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	3 but.po 2,5 ml	5903060606630	77,76	81,65	94,69	8,00		
Xaloptic Combi, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	2,5 ml (but.)	5909990894543	33,48	35,15	36,86	8,53		
Taflotan, krople do oczu, roztwór, 0,015 mg/ml	Tafuprostum	30 szt.	5909990675944	54,00	56,70	44,23	30%	33,68
Bondulc, krople do oczu, roztwór, 40 µg/ml	Travoprostum	1 but.po 2,5 ml	5909991144241	30,54	32,07	36,86	ryczałt	5,45
Lytrescio, krople do oczu, roztwór, 40 µg/ml		1 poj.a 2,5 ml	5909991188559	33,59	35,27	36,86		8,65
Travatan, krople do oczu, roztwór, 0,04 mg/ml		1 but.po 2,5 ml	5909990942619	42,12	44,23	36,86		17,61
DuoTrav, krople do oczu, roztwór, 0,04+5 mg/ml	Travoprostum + Timololum	1 but.po 2,5 ml	5909990586172	46,01	48,31	36,86		21,69

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla wnioskowanej uwzględnił w analizach brynzolamid i brymonidynę (tj. substancje wchodzące w skład preparatu złożonego Simbrinza) stosowane w postaci preparatów jednoskładnikowych.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
terapia skojarzona brynzolamidem i brymonidyną w oddzielnych preparatach	Wnioskodawca założył, że choć nie wynika to bezpośrednio z ChPL, Simbrinza, jako jedyny dostępny preparat złożony bez β -blokerów, będzie przede wszystkim kierowana do osób, u których inny rodzaj terapii łączonej jest niezalecany lub przeciwwskazany, w związku z czym w większości przypadków zastępować będzie terapię dwuskładnikową złożoną z substancji wchodzących w jej skład. Wnioskodawca powołał się też na przykład analizy weryfikacyjnej preparatu złożonego Egiramlon, w której lek ten porównany został z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami substancji wchodzących w jego skład.	Ocena została przedstawiona w komentarzu pod tabelą.

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami otrzymanymi przez Agencję od ekspertów klinicznych dobór terapii skojarzonej w przypadku niewystarczającego obniżenia IOP w leczeniu jaskry przy zastosowaniu monoterapii polega na dołączeniu drugiej substancji do substancji już stosowanej. Prowadzi to do wniosku, że terapia skojarzona brynzolamidem i brymonidyną ma zastosowanie przede wszystkim u pacjentów, którzy stosowali uprzednio jedną z tych substancji czynnych w monoterapii. Dalej należy zauważyć, że ChPL jednoskładnikowych produktów leczniczych zawierających brymonidynę lub bryntuksymab zawężają stosowanie ich w monoterapii do pacjentów niereagujących na leczenie β -blokerami lub u których β -blokerów są przeciwwskazane. Prowadzi to do wniosku, że właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii powinna być terapia skojarzona, w skład której wchodzi co najmniej jedna z substancji zawartych w preparacie Simbrinza i która nie zawiera β -blokerów. Wnioskowanie to znajduje potwierdzenie w NICE Advice 2015, gdzie w ocenie prawdopodobnego miejsca w terapii produktu złożonego brynzolamidem i brymonidyną stwierdzono, iż może on stanowić alternatywną opcję leczenia dla pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania analogów prostaglandyn i β -blokerów. Tak sformułowanych kryteriów nie spełnia żaden z preparatów złożonych refundowanych w leczeniu jaskry (wszystkie z nich zawierają β -bloker, a tylko preparat Combigan zawiera brymonidynę).

Wnioskodawca nie wziął jednak pod uwagę innych terapii skojarzonych przy użyciu oddzielnych preparatów, zawierających w swoim składzie brymonidynę lub brynzolamid oraz drugą substancję niebędącą β -blokerem, dla których preparat Simbrinza mógłby stanowić alternatywę. W szczególności połączenie innego niż brynzolamid inhibitora anhidrazy węglanowej, dorzolamidu, oraz brymonidyny zostało wymienione przez jednego z ekspertów Agencji jako technologia, która w dużej mierze mogłaby zostać zastąpiona przez wnioskowany lek; jest to też połączenie tańsze niż wybrany przez wnioskodawcę komparator. W związku z tym analitycy Agencji są zdania, iż połączenie dorzolamidu z brymonidyną (stosowanych w oddzielnych preparatach) powinno zostać uwzględnione jako technologia alternatywna dla wnioskowanej obok komparatora już uwzględnionego przez wnioskodawcę. Jest to zarazem jedyna inna możliwa kombinacja leków zawierająca substancje o takim samym mechanizmie działania, jak połączenie brynzolamidem i brymonidyną.

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

Zadeklarowanym celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego w porównaniu do terapii skojarzonej tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.	-	Brak uwag.
Interwencja	Preparat złożony brynzolamid + brymonidyna (1%/0,2%).	<ul style="list-style-type: none"> Dawki składowych preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Dawkowanie preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego. 	
Komparatory	Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny.		
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP), średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej, średnia procentowa zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej, odsetek chorych, którzy uzyskali IOP < 18 mmHg. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, działania niepożądane leku. 	-	Brak uwag.
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją.	<ul style="list-style-type: none"> Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją. Badania niekontrolowane. Badania na zdrowych ochotnikach. 	
Inne kryteria	Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.	-	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W celu odnalezienia badań klinicznych spełniających kryteria włączenia wnioskodawca przeprowadził przeszukanie baz danych Medline, EMBASE i Cochrane Library. Przeglądów systematycznych poszukiwano ponadto w bazie Center for Reviews and Dissemination oraz na stronach internetowych zagranicznych agencji HTA. Korzystano również z wyszukiwarek internetowych oraz rejestru badań klinicznych ClinicalTrials.gov. Jako datę ostatniej aktualizacji podano 26.11.2015 r. W opinii analityków Agencji strategia wyszukiwania zastosowana przez wnioskodawcę została zaprojektowana prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne dnia 28.01.2016 r. Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostałyby ujęte przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie pierwotne z randomizacją, porównujące terapię preparatem złożonym brynzolamidu i brymonidyny z jednoczesnym stosowaniem obu tych substancji w preparatach pojedynczych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Gandolfi 2014 Identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01309204 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Alcon Laboratories	<ul style="list-style-type: none"> – wieloośrodkowe (102 ośrodki) – dwuramienne – randomizowane – podwójnie zaślepienie – hipoteza <i>noninferiority</i> <p><u>Ocena w skali Jadada:</u> 5/5</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preparat łączony brynzolamidu (roztw. 1%) i brymonidyny (roztw. 0,2%) + placebo, b.i.d., • preparaty pojedyncze: brynzolamid (roztw. 1%) + brymonidyna (roztw. 0,2%), b.i.d. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Świadoma zgoda na udział w badaniu. •Powyżej 18 roku życia. •Pacjenci ze zdiagnozowaną jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, którzy w opinii badacza byli niedostatecznie kontrolowani stosując monoterapię lub którzy stosowali terapię wieloskładnikową. •IOP 24–36 mmHg o godzinie 9 i 21–36 mmHg o godzinie 11 w co najmniej 1 oku na 2 wizytach kwalifikacyjnych, po wymyciu uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych •IOP \geq 36 mmHg w obu oczach przez cały okres obserwacji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Kobiety w ciąży, karmiące piersią, u których wynik testu ciążowego w trakcie wizyty przesiewowej był dodatni, będące w wieku rozrodczym i niezgadające się na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych w celu zapobiegania ciąży w trakcie badania. •Wynik gonioskopii wg skali Schaffera $<$ 2. •Współczynnik cup/disc $>$ 0,8. •Ciężka utrata widzenia centralnego. •Pacjenci, którzy nie mogą bezpiecznie przejść początkowego okresu eliminacji leku z organizmu i przerwać przyjmowanie wszystkich leków obniżających IOP przez minimalny okres czasu, który musi upłynąć do dnia wizyty kwalifikującej do badania. •Przewlekła, nawracająca lub ciężka choroba zapalna oka. •Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) poniżej 55 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada wynkowi 20/80 na tablicach Snellena). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana IOP po 3 miesiącach leczenia [IOP mierzone jako średnia z pomiarów o godz. 9 i 11] <p>Hipoteza <i>noninferiority</i> została odrzucona, gdyby przedział ufności dla różnic między grupami w pierwszorzędowym punkcie końcowym zawierał wartości \geq 1,5 mmHg.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana IOP po 2 tyg., 6 tyg. i 6 miesiącach [IOP mierzone jako średnia z pomiarów o godz. 9 i 11] • średnie IOP na kolejnych wizytach (po 2 tyg., 6 tyg., 3 msc. i 6 msc.) w każdym z pomiarów • średnia zmiana IOP na każdej wizycie i w każdym z pomiarów • średnia procentowa zmiana IOP na każdej wizycie i w każdym z pomiarów • odsetek pacjentów z IOP $<$ 18 mmHg na każdej wizycie i w każdym pomiarze <p>Godziny pomiaru IOP wybrano ze względu na moment</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> •Przewlekła, nawracająca lub ciężka choroba zapalna oka. •Uraz gałki ocznej w przebiegu 6 miesięcy poprzedzających badanie. •Infekcja lub zapalenie gałki ocznej w przebiegu 3 miesięcy poprzedzających badanie; •Inne patologie gałki ocznej. •Istotna klinicznie/postępująca choroba siatkówki. •Przeciwwskazania lub nadwrażliwość na agonistów alfa-adrenergicznych lub inhibitory anhidrazy węglanowej. •Chirurgia wewnątrzgałkowa w przebiegu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. •Chirurgia laserowa oka w przebiegu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. •Jakiegokolwiek nieprawidłowości uniemożliwiającej przeprowadzenie wiarygodnego pomiaru IOP metodą tonometrii aplanacyjnej. •Wszystkie inne choroby lub zaburzenia, które w opinii badacza uniemożliwiają włączenie pacjenta do badania. •Stosowanie ostatnio salicylanów w dużej dawce (> 1 g dziennie). •Stosowanie ostatnio lub obecnie, a także przewidywane stosowanie jakichkolwiek leków, które mogą wzmocnić reakcje adrenergiczne, co uniemożliwia przyjmowanie agonisty receptora alfa-2-adrenergicznego. <p><u>Liczba pacjentów: 1190 lub 1184*</u> <u>poddanych randomizacji: 890</u> preparat łączony: 451 preparaty pojedyncze: 439</p> <p><u>analiza bezpieczeństwa (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku**): 888</u> preparat łączony: 452 preparaty pojedyncze: 436</p> <p><u>ITT (intention-to-treat)***: 874</u> preparat łączony: 443 preparaty pojedyncze: 431</p> <p><u>PP (per-protocol)***: 831</u> preparat łączony: 420 preparaty pojedyncze: 411</p> <p><u>Utrata pacjentów: 144/890 (16,2%)</u> preparat łączony: 66/451 (14,6%) preparaty pojedyncze: 78/439 (17,8%)</p>	<p>szczytowej (12 godzin po podaniu) i najniższej (2 godziny po podaniu) aktywności SIM.</p>

* Liczba pacjentów rozpoczynających badanie podana w publikacji (1190) różni się od liczby podanej w rejestrze ClinicalTrials.gov (1184).

** Dwóch pacjentów przydzielonych do grupy preparatów pojedynczych przyjmowało preparat łączony.

*** Liczebność populacji ITT i PP podano za publikacją źródłową. Różnice między definicjami tych populacji są jednak niejasne (PP: pacjenci, którzy otrzymali lek i odbyli co najmniej 1 wizytę kontrolną; ITT: pacjenci spełniający kryteria włączenia, którzy otrzymali lek i odbyli co najmniej 1 wizytę). Przyjęta definicja ITT jest nieprawidłowa (za populację ITT uznaje się wszystkich pacjentów przydzielonych do danej grupy w drodze randomizacji) i oznacza raczej zmodyfikowaną analizę ITT (mITT; ang. *modified intention-to-treat*). Faktyczne liczby pacjentów, u których analizowano poszczególne punkty końcowe, różniły się natomiast od deklarowanej liczebności zarówno populacji ITT, jak i PP.

IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe, współczynnik cup-disc – stosunek zagłębienie/tarcza

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w aneksach 4–8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie Gandolfi 2014 zostało ocenione przez wnioskodawcę na 5/5 w skali Jadada. Analitycy Agencji uważają tę ocenę za prawidłową.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Brak precyzyjnie zdefiniowanego odsetka chorych, którzy uzyskali IOP < 18 mmHg dla poszczególnych punktów czasowych, w związku z czym brak możliwości przedstawienia wyniku porównania w formie ilorazu szans (odds ratio, OR) i wartości p.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu Gandolfi 2014 zaplanowano przeprowadzenie analizy *per-protocol*, nie jest jednak jasne, którzy pacjenci stanowili „populację PP” podaną na początku badania (ryc. 1 w Gandolfi 2014) i jaka jest relacja tak wyszczególnionej populacji do pacjentów, u których faktycznie analizowano poszczególne punkty końcowe. Przykładowo, opisana w badaniu „populacja PP” liczy 420 pacjentów w grupie SIM (preparatu złożonego) i 411 pacjentów w grupie BRYN+BRYM (brynzolamidu i brymonidyny w preparatach jednoskładnikowych), jednak pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano u 384 pacjentów leczonych SIM i 373 pacjentów leczonych BRYN+BRYM.
- Wyniki dotyczące odsetków pacjentów z IOP < 18 mmHg przedstawione w publikacji Gandolfi 2014 są niespójne z wynikami tego badania przedstawionymi w ChPL Simbrinza, jednak nie mają one wpływu na wnioskowanie.
- Nie przedstawiono wyników dla populacji ITT.
- Nie oceniano stosowania się pacjentów do zalecanego dawkowania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Niewielka liczba badań włączonych do analizy skuteczności – zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna w analizowanym wskazaniu.*
- *Większa, w stosunku do liczby badań o prawidłowym dawkowaniu, liczba badań o dawkowaniu niezgodnym z charakterystyką produktu leczniczego Simbrinza[®], co wynika z różnic rejestracyjnych wnioskowanego leku złożonego oraz preparatów brynzolamidu i brymonidyny w Ameryce (FDA) i Europie (EMA); w Ameryce preparaty te zarejestrowano w dawkowaniu trzy razy na dzień, natomiast w Europie dwa razy na dzień.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wszystkie wartości ilorazów szans (OR, ang. *odds ratio*) przedstawione w głównej analizie wnioskodawcy są nieprawidłowe. Odpowiadają one raczej różnicom odsetków pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie, czyli bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR, ang. *absolute risk reduction*). W poniższej analizie weryfikacyjnej podano wyniki prawidłowe.
- Przy omówieniu badania Gandolfi 2014 nie wykorzystano wszystkich dostępnych źródeł informacji na temat jego wyników. Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe informacje, nieprzedstawione w głównej publikacji badania, zawarte w ChPL Simbrinza.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Oceny skuteczności klinicznej dokonywano na podstawie ciśnienia wewnątrzgałkowego, które zostało zwalidowane przez NICE jako surogat dla ryzyka utraty wzroku.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące średniej zmiany IOP (mierzonego jako średnia pomiarów z godz. 9 i 11) po 2 tygodniach, 6 tygodniach, 3 miesiącach (pierwszorzędowy punkt końcowy) i 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych uzyskane w badaniu Gandolfi 2014.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności SIM vs BRYN+BRYM – zmienne ciągłe (analiza *per-protocol*)

Punkt końcowy	Badanie	Liczba badanych, średnia* ± SE		Różnica średnich* (95% CI)
		SIM	BRYN+BRYM	
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Zmiana IOP po 3 miesiącach [mmHg]	Gandolfi 2014	n = 384, -8,5 ± 0,16	n = 373, -8,3 ± 0,16	-0,1 (-0,5; 0,2)
Pozostałe punkty końcowe				
Zmiana IOP po 2 tygodniach [mmHg]	Gandolfi 2014	n = 394, -8,4 ± bd	n = 384, -8,4 ± bd	0,0 (-0,4; 0,3)
Zmiana IOP po 6 tygodniach** [mmHg]		n = 384, -8,5 ± bd	n = 377, -8,4 ± bd	-0,1 (-0,4; 0,2)
Zmiana IOP po 6 miesiącach [mmHg]		n = 346, -8,1 ± bd	n = 330, -8,2 ± bd	0,1 (-0,3; 0,4)

* średnia zmiana i średnia różnica zmiany zostały obliczone metodą najmniejszych kwadratów z uwzględnieniem ośrodka badawczego, wyjściowego IOP i skorelowanego IOP u pojedynczego pacjenta

** wyniki przedstawione za ChPL Simbrinza (nieprzedstawione w publikacji Gandolfi 2014 i AKL wnioskodawcy)

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym a terapią skojarzoną w żadnym z powyższych punktów końcowych. Również analiza zmian IOP względem wartości wyjściowych dla pomiarów w poszczególnych godzinach (9 i 11) nie wykazała różnic istotnych statystycznie między interwencjami. Ze względu na hipotezę badania (*noninferiority*) oceniano również, czy górna granica CI dla różnicy zmiany IOP między grupami była mniejsza niż 1,5 mmHg (czyli przyjęta a priori granica równoważności terapeutycznej). Ponieważ górna granica CI była mniejsza od założonej wartości granicznej w każdym punkcie czasowym, stwierdzono, że SIM jest co najmniej tak samo skuteczna jak BRYN+BRYM.

Według publikacji Gandolfi 2014 odsetki pacjentów w obu grupach, którzy osiągnęli IOP < 18 mmHg przy pomiarze o godzinie 11, zostały przez badaczy określone jako „podobne”: 68,9–71,6% w grupie SIM i 65,8–71,6% w grupie BRYN+BRYM (brak dokładnych wyników liczbowych dla poszczególnych dat pomiarów i informacji o wynikach testu statystycznego dla różnic). W ChPL Simbrinza podano natomiast dokładną informację o odsetkach pacjentów z ww. poziomem IOP o godz. 11 podczas pomiaru po 3 miesiącach leczenia. Uzyskane na tej podstawie wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności SIM vs BRYN+BRYM – zmienne dychotomiczne (na podstawie ChPL Simbrinza)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)*
		SIM	BRYN+BRYM	
Proporcja pacjentów z IOP < 18 mmHg po 3 miesiącach (pomiar o godz. 11)	Gandolfi 2014 (ChPL Simbrinza)	249*/380 (65,6)	231*/363 (63,7)	1,03 (0,93; 1,15)

* obliczenia własne analityków Agencji

Różnice w proporcjach pacjentów z IOP < 18 mmHg w obu grupach nie były istotne statystycznie, jednak odsetki podane w ChPL Simbrinza są niższe od dolnej granicy zakresów podanych w publikacji Gandolfi 2014.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa preparatu złożonego i terapii skojarzonej pochodzące z badania Gandolfi 2014. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności SIM vs BRYN+BRYM

Punkt końcowy	Badanie	n (%)		RR (95% CI)*
		SIM (N = 452)	BRYN+BRYM (N = 436)	
Zgony	Gandolfi 2014	0 (0,0)	1** (0,2)	Peto OR: 0,13 (0,00; 6,58)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – liczba pacjentów		11 (2,4)	8 (1,8)	1,33 (0,54; 3,27)
Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		48 (10,6)	58 (13,3)	0,80 (0,56; 1,14)
Zdarzenia niepożądane oceniane jako związane z leczeniem ogółem – liczba pacjentów		106 (23,5)	117 (26,8)	0,87 (0,70; 1,10)

* obliczenia własne analityków Agencji

** zgon nastąpił w wyniku zawału mięśnia sercowego i w ocenie badaczy nie miał związku z leczeniem

Ciężkie zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w grupie otrzymującej preparat złożony, to: erozja rogówki (u 2 pacjentów), niedomykalność zastawki aortalnej, zawroty głowy, bakteryjne zapalenie nerek, artroskopia, zwiększenie poziomu swoistego antygenu sterczowego, choroba zwyrodnieniowa stawów kręgowych, rak nerki, ból głowy, neuropatia obwodowa, amputacja palca, mastektomia (u pojedynczych pacjentów).

Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie wystąpiło u więcej niż 5% pacjentów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

ChPL Simbrinza

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Winian brymonidyny może powodować reakcje alergiczne oczu, w tym reakcje nadwrażliwości opóźnionej. Niektóre zgłaszane reakcje wiązały się ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Ze względu na wchłanianie brynzolamidu do krążenia ogólnego mogą wystąpić takie same działania niepożądane, jak po zastosowaniu sulfonamidów. Może też dochodzić do zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, obserwowanego po podaniu doustnym inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Chlorek benzaolkoniowy zawarty w produkcie Simbrinza może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Wymagane jest staranne kontrolowanie pacjentów, którzy często lub długotrwale stosują ten produkt.

Działania niepożądane:

Brak zdarzeń występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Działania niepożądane wymienione jako występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): senność, zawroty głowy, zaburzenia smaku, reakcje alergiczne oczu, zapalenie rogówki, ból oczu, uczucie dyskomfortu w oku, niewyraźne widzenie, nietypowe widzenie, przekrwienie oczu, przekrwienie spojówek, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatu Simbrinza.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł 1 przegląd systematyczny dotyczący przedmiotu analizy – Sharma 2015. W publikacji tej uwzględniono 4 badania randomizowane, spośród których w dwóch stosowano dawkowanie leków niezgodne z dawkowaniem zalecanym w Europie (leki podawano trzy razy dziennie). Jedno z pozostałych dwóch badań to włączone do głównej analizy wnioskodawcy Gandolfi 2014, zaś drugie, Aung 2014 (omówione także w AKL wnioskodawcy w rozdziale poświęconym dodatkowym doniesieniom dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa), dotyczy porównania SIM z monoterapią brymonidyną lub brynzolamidem. Uwzględnione w przeglądzie badania wskazują na większą skuteczność preparatu łączonego w porównaniu z monoterapią każdą z substancji wchodzących w jego skład oraz na porównywalną skuteczność preparatu złożonego z terapią skojarzoną brymonidyną i brynzolamidem podawanymi osobno. W badaniach porównujących SIM z monoterapią odnotowywano więcej zdarzeń niepożądanych w grupie SIM, lecz w przypadku porównania preparatu złożonego z terapią skojarzoną liczba zdarzeń niepożądanych w obu grupach była zbliżona. Autorzy przeglądu zwracają uwagę na ograniczenia badań związane m.in. z ich krótkim okresem obserwacji i brakiem pomiaru IOP przez całą dobę. Wskazują również na brak badań porównujących SIM z innymi preparatami złożonymi stosowanymi w leczeniu jaskry.

Badanie randomizowane Gandolfi 2014, stanowiące podstawę analizy wnioskodawcy, cechowało się wysoką jakością metodologiczną, choć stwierdzono niewielką rozbieżność przedstawionych w nim wyników w jednym z punktów końcowych z wynikami opisanymi w ChPL Simbrinza (niewpływającą jednak na wnioskowanie odnośnie różnic między interwencjami) i niejasny opis analizowanej populacji. W badaniu tym testowano hipotezę *noninferiority* i stwierdzono, iż terapia preparatem złożonym SIM jest co najmniej tak samo skuteczna, jak terapia skojarzona brynzolamidem i brymonidyną pod względem redukcji IOP w ciągu trzech miesięcy terapii (hipotezę *noninferiority* odrzucono by, gdyby przedział ufności dla różnicy w zmianie IOP między grupami zawierał wartości $\geq 1,5$ mmHg). Oceny skuteczności klinicznej dokonywano na podstawie ciśnienia wewnątrzgałkowego, które zostało zwalidowane przez NICE (NICE 2009) jako surogat dla ryzyka utraty wzroku. Ograniczeniem badania, a tym samym analizy wnioskodawcy, może być brak oceny stosowania się pacjentów do zalecanego dawkowania leków i wpływu potencjalnych różnic w tym zakresie na długookresową skuteczność terapii, jednak można przypuszczać, że ewentualne różnice byłyby korzystne dla preparatu złożonego jako prostszego w stosowaniu.

Ze względu na opinię analityków Agencji, przedstawioną w rozdziale 3.6, iż terapia skojarzona brynzolamidem i brymonidyną nie stanowi jedynej technologii alternatywnej dla technologii wnioskowanej, za ograniczenie analizy klinicznej należy też uznać wykluczenie z grona komparatorów terapii skojarzonych brynzolamidem lub brymonidyną z inną substancją, w szczególności połączenia brymonidyny i dorzolamidu. Zarazem w wyniku wyszukiwania kontrolnego doniesień naukowych przeprowadzonego przez analityków Agencji nie zidentyfikowano badań porównujących ocenianą interwencję z brymonidyną i dorzolamidem.

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. Uwzględniono także informacje zawarte w uzupełnieniach do analizy przedstawionych w odpowiedzi na uwagi Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem preparatu złożonego Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna) z kosztami terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego.

Interwencje

Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna) w postaci kropli do oczu.

Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami brynzolamidu (inhibitor anhidrazy węglanowej) i brymonidyny (agonista receptorów α -adrenergicznego) w postaci kropli do oczu.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjenta).

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Horyzont czasowy

Przyjęto 6-miesięczny horyzont czasowy (26 tygodni), analogiczny do czasu obserwacji w badaniu włączonym do analizy efektywności klinicznej.

Model

Model dostarczony został przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu MS Excel. Ze względu na porównywalną skuteczność interwencji i komparatora założono identyczny efekt w postaci QALY. Założenie to było podstawą do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na porównywalną skuteczność interwencji AE uwzględnia jedynie dane dotyczące kosztów.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono jedynie koszty leków. Inne koszty nie były analizowane ze względu na fakt, iż terapie nie różnią się między sobą w zakresie monitorowania leczenia i nie wiążą się z kosztem podania. Nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych w związku z brakiem dowodów z RCT dot. różnic w bezpieczeństwie porównywanych technologii.

Koszty leczenia lekiem złożonym Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna)

Rozważono możliwość kwalifikacji leku Simbrinza do 2 różnych grup limitowych:

- 212.2 – leki przeciwwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfa-adrenergiczne do stosowania do oczu;
- Nowa grupa limitowa.

Założono kwalifikację leku Simbrinza do odpłatności na poziomie 30%. Przyjęto cenę zbytu netto wynoszącą [redacted] PLN za opakowanie zawierające 25 DDD (roztwór 10 mg/ml + 2 mg/ml; 5ml (but.)).

Tabela 16. Koszty produktu Simbrinza uwzględnione w AE wnioskodawcy [PLN]

Grupa limitowa	212.2*	Nowa grupa limitowa
CZN (PLN)	[redacted]	[redacted]
UCZ (PLN)	[redacted]	[redacted]
CHB (PLN)	[redacted]	[redacted]
Cena detaliczna (PLN)	[redacted]	[redacted]
WLF (PLN)	29,88	[redacted]
Odpłatność (%)	30%	30%
WDŚ (PLN)	[redacted]	[redacted]
Koszt NFZ (PLN)	20,92	[redacted]
Liczba DDD w opakowaniu	25	25
Koszt dawki dobowej z perspektywy NFZ (PLN)	0,8366	[redacted]
Koszt dawki dobowej z perspektywy wspólnej (PLN)	[redacted]	[redacted]

*koszt preparatu Simbrinza oparto na koszcie refundacji preparatu wyznaczającego limit w grupie 212.2 – Brinzolamide Sandoz (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 r. – aktualne na dzień złożenia wniosku). Wraz z wejściem w życie nowego obwieszczenia podstawa limitu nie uległa zmianie, a tym samym szacunki przedstawione przez wnioskodawcę są aktualne)

Koszty leczenia brynzolamidem

Koszty za DDD brynzolamidem oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 28 października 2015 r. (aktualne na dzień złożenia wniosku) oraz danych sprzedażowych DGL. Na podstawie wartości DDD przyjętych przez WHO (dla 1 kropli do każdego oka DDD wynosi 0,1 ml), założono dawkę dobową kropli podawanych 2x dziennie jako 0,2 ml. Średni koszt za DDD obliczono jako średnią ważoną udziałem poszczególnych preparatów brynzolamidem w rynku sprzedaży.

Koszty leczenia brymonidyną

Koszty za DDD brymonidyny oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 28 października 2015 r. (aktualne na dzień złożenia wniosku) oraz danych sprzedażowych DGL. Na podstawie wartości DDD przyjętych przez WHO (dla 1 kropli do każdego oka DDD wynosi 0,1 ml), założono dawkę dobową kropli podawanych 2x dziennie jako 0,2 ml. Średni koszt za DDD obliczono jako średnią ważoną udziałem poszczególnych preparatów brymonidyny w rynku sprzedaży.

Tabela 17. Koszty leczenia brynzolamidem i brymonidyną wykorzystane w AE wnioskodawcy

Lek	Koszt DDD (perspektywa NFZ) [PLN]	Koszt DDD (perspektywa wspólna) [PLN]
Brynzolamid		
Cena max. Azopt	1,0672	1,6140
Cena min. Brinzolamide Sandoz*	1,0672	1,1952
Średni koszt ważony	1,0672	1,6135
Brymonidyna		
Cena max. Alphagan	1,0672	1,3768

Lek	Koszt DDD (perspektywa NFZ) [PLN]	Koszt DDD (perspektywa wspólna) [PLN]
Cena min. Brymont	0,8180	0,9460
Średni koszt ważony	1,0668	1,3151

*Lek wyznacza podstawę limitu

Użyteczności stanów zdrowia

Uwzględniono wartości użyteczności dla dwóch stanów zdrowia na podstawie publikacji van Gestel 2010, w przypadku farmakoterapii:

- jaskry otwartego kąta przesączenia (OAG);
- nadciśnienia ocznego (OHT).

Obliczone na podstawie stanów użyteczności QALY są takie same zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i dla komparatora, jakim jest terapia skojarzona z zastosowaniem preparatów jednoskładnikowych, tym samym nie mają one wpływu na wyniki analizy.

Tabela 18. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w algorytmie wyliczania QALY*

Parametr	Użyteczność przypisana POAG	Użyteczność przypisana OHT
Wartość średnia	0,68	0,77
Pierwszy kwartyl (scenariusz C1)	0,54	0,70
Trzeci kwartyl (scenariusz C2)	0,91	0,97

POAG - pierwotna jaskra otwartego kąta przesączenia (ang. *primary open angle glaucoma*)

*ze względu na zidentyfikowanie błędów w wersji papierowej analizy, dane w tabeli zostały podane na podstawie publikacji van Gestel 2010 i załączonego arkusza kalkulacyjnego.

Dyskontowanie

W związku z horyzontem czasowym analizy nieprzekraczającym jednego roku nie przeprowadzono dyskontowania ani efektów, ani kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej dla porównania leku Simbrinza i leczenia skojarzonego brynzolamidem i brymonidyną w ramach nowej oraz istniejącej grupy limitowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SIM	BRYN+BRYM	SIM	BRYN+BRYM
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączenia i nadciśnienia ocznego – grupa limitowa 212.2				
Koszt leczenia [zł]	152,27	388,40		533,01
Koszt inkrementalny [zł]	-236,13			
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączenia i nadciśnienia ocznego – nowa grupa limitowa				
Koszt leczenia [zł]		388,40		533,01
Koszt inkrementalny [zł]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Simbrinza w miejsce terapii złożonej z preparatów jednoskładnikowych w przypadku kwalifikacji leku do istniejącej grupy limitowej 212.2 jest tańsze z perspektywy NFZ, natomiast w perspektywie wspólnej terapia wnioskowanym lekiem jest droższa.

Natomiast w przypadku kwalifikacji leku Simbrinza do nowej grupy limitowej, lek ten stanowi technologię droższą od terapii złożonej preparatami jednoskładnikowymi zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej.

Mniejsze koszty po stronie NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wynikają z faktu, iż wnioskowany poziom odpłatności pacjenta dla leku Simbrinza wynosi 30% i jest wyższy niż w przypadku innych leków w grupie limitowej 212.2 (ryczałt). Jednocześnie należy wskazać, iż przy wnioskowanym poziomie odpłatności, pacjent ponosi wyższe koszty niż w przypadku leków dostępnych przy odpłatności ryczałtowej.

Należy zaznaczyć, że wyliczenia te opierają się na nieaktualnych cenach leków pochodzących z Obwieszczenia MZ z dn. 28 października 2015 r.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela poniżej zawiera wyniki analizy progowej wnioskodawcy.

Tabela 20. Wyniki analizy progowej Simbrinza vs. leczenie skojarzone brynzolamidem i brymonidyną w PLN

Grupa limitowa	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
212.2	nd*	59,21
Nowa grupa limitowa	57,49	55,08

* wnioskodawca wskazał, iż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Simbrinza, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Simbrinza może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (ponieważ różnica kosztów pomiędzy preparatem Simbrinza i terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny jest ujemna, a limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Simbrinza, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania terapii skojarzonej brynzolamidem i brymonidyną w przypadku grupy limitowej 212.2 wynosi 59,21 PLN z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto ([redacted] PLN).

W przypadku nowej grupy limitowej zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania terapii skojarzonej preparatami jednoskładnikowymi, wynosząca odpowiednio 57,49 PLN i 55,08 PLN jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Należy zaznaczyć, że wyliczenia te opierają się na nieaktualnych cenach leków pochodzących z Obwieszczenia MZ z dn. 28 października 2015 r.

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, w związku z brakiem różnic w skuteczności terapii złożonej vs terapia skojarzona tymi samymi substancjami czynnymi w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z brzmieniem ww. artykułu, 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 dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Należy wskazać, iż kryteria te spełnia scenariusz A przedstawiony przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości, którego wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2.3. Zgodnie z powyższym należy zaznaczyć, że oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 (scenariusz A analizy) oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W celu porównania terapii złożonej z zastosowaniem preparatu Simbrinza oraz terapii skojarzonej z zastosowaniem brynzolamidu i brymonidyny podawanymi osobno przeprowadzono jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano 2 scenariusze, uwzględniające minimalny i maksymalny koszt komparatorów.

- Scenariusz A: minimalny koszt brymonidyny (Brymont) i brynzolamidu (Brinzolamide Sandoz);
- Scenariusz B: maksymalny koszt brymonidyny (Alphagan) i brynzolamidu (Azopt).

Jako uzasadnienie dla wybranych scenariuszy wskazano, iż uwzględniają one pełen zakres możliwych kosztów.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości w scenariuszu A (minimalne ceny komparatorów) dla porównania leku Simbrinza i leczenia skojarzonego brynzolamidem (Brinzolamide Sandoz) i brymonidyną (Brymont) w ramach nowej oraz istniejącej grupy limitowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SIM	BRYN+BRYM	SIM	BRYN+BRYM
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – grupa limitowa 212.2				
Koszt leczenia [zł]	152,27	343,11		389,70
Koszt inkrementalny [zł]	-190,84			
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – nowa grupa limitowa				
Koszt leczenia [zł]		343,11		389,70
Koszt inkrementalny [zł]				

W analizie wrażliwości wnioskodawcy w scenariuszu uwzględniającym minimalne ceny produktów jednoskładnikowych (scenariusz A) wykazano, iż w perspektywie płatnika publicznego terapia produktem Simbrinza, refundowanym w ramach grupy limitowej 212.2, jest tańsza od terapii oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny (oszczędność NFZ w porównaniu z analizą podstawową są niższe o 45,29 PLN). Jednocześnie w perspektywie wspólnej koszt terapii lekiem Simbrinza jest wyższy od terapii preparatami jednoskładnikowymi (koszty z perspektywy wspólnej są wyższe o 143,3 PLN w porównaniu z analizą podstawową). Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzone dla nowej grupy limitowej wskazują na wzrost kosztów zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej.

Tabela 22. Wyniki analizy progowej w scenariuszu A (minimalne ceny komparatorów) Simbrinza vs. leczenie skojarzone brynzolamidem (Brinzolamide Sandoz) i brymonidyną (Brymont) w PLN

Grupa limitowa	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
212.2	nd*	41,85
Nowa grupa limitowa	50,37	39,31

* wnioskodawca wskazał, iż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Simbrinza, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Simbrinza może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (ponieważ różnica kosztów pomiędzy preparatem Simbrinza i terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny jest ujemna, a limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

Wartości ceny zbytu netto produktu leczniczego Simbrinza, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania terapii skojarzonej brynzolamidem i brymonidyną są niższe niż wnioskowana cena zbytu netto (PLN) i niższe niż wartości uzyskane w analizie podstawowej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono w oparciu o Obwieszczenie z dnia 28 października 2015 r. Obecnie obowiązujące Obwieszczenie MZ (z dn. 25 lutego 2016 r.) nie wprowadziło zmian w cenach leków: Brymont i Brinzolamide Sandoz w oparciu, o które została przeprowadzona analiza w scenariuszu A. Należy jednak zaznaczyć, iż w obecnie obowiązującym Obwieszczeniu MZ (z dn. 25 lutego 2016 r.) znajduje się lek Biprolast, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml w opakowaniu 3 but. po 5 ml, który w chwili obecnej ma najniższą ceną za DDD (przy przyjęciu za założeniami wnioskodawcy, że 5 ml kropli do oczu zawiera 25 DDD).

W scenariuszu B przy uwzględnieniu kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej 212.2 terapia lekiem Simbrinza jest tańsza od terapii preparatami jednoskładnikowymi w perspektywie NFZ i wspólnej. W założeniach dotyczących finansowania leku Simbrinza w ramach nowej grupy limitowej, terapia lekiem wnioskowanym pozostawała droższa bez względu na przyjęte założenia.

Wraz z wejściem w życie nowego Obwieszczenia cena zbytu leku Alphagan (testowana w sc. B) uległa obniżeniu w stosunku do Obwieszczenia z dnia 28 października 2015 r. z 27,00 PLN do 22,68 PLN, natomiast urzędowa cena zbytu leku Azopt uległa obniżeniu z 32,65 PLN do 31,23 PLN. Powyższe zmiany nie mają wpływu na koszty z perspektywy NFZ, natomiast mają wpływ na wzrost kosztów z perspektywy wspólnej przy

założeniu kwalifikacji leku do istniejącej grupy limitowej. W przypadku nowej grupy limitowej koszty preparatu Simbrinza pozostają wyższe, jednakże różnica pomiędzy kosztem leku Simbrinza a terapii produktami jednoskładnikowymi wzrasta.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto dodatkowo 2 scenariusze, w których testowano wpływ wartości użyteczności przypisanej leczeniu farmakologicznemu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniu ocznemu:

- Scenariusz C1: wartość kwartyła pierwszego,
- Scenariusz C2: wartość kwartyła trzeciego.

Jako uzasadnienie dla wybranych scenariuszy wskazano, iż wybrano wartości skrajne, wyznaczające zakres możliwych wartości CER.

Analiza wrażliwości przy uwzględnieniu powyższych scenariuszy nie wpływa na wnioskowanie, gdyż przyjęte wartości użyteczności, bez względu na przyjęty ich zakres, są takie same dla porównywanych interwencji.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. 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?	?	Wnioskodawca jako komparator dla terapii złożonej wskazał jedynie terapię skojarzoną brynzolamidem i brymonidyną. Nie uwzględnił natomiast jako technologii opcjonalnej terapii skojarzonych brynzolamidem lub brymonidyną z inną substancją (w szczególności z dorzolamidem).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na porównywalną skuteczność interwencji w AE przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy nie wykazano różnic między terapią preparatem złożonym (Smibrinza) a terapią skojarzoną brynzolamidem i brymonidyną (wykazano przy tym, że terapia preparatem złożonym jest nie gorsza niż terapia skojarzona). Analitycy Agencji nie odnaleźli natomiast badań porównujących preparat złożony brymonidyną i brynzolamidem z dorzolamidem i brymonidyną stosowanymi w preparatach jednoskładnikowych.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy przyjęty w AE jest tożsamy z okresem obserwacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego AKL. Pomimo iż analizowane wskazanie ma charakter przewlekły, wybrany przez wnioskodawcę horyzont czasowy jest wystarczający, aby wykazać różnice w kosztach i wynikach porównywanych technologii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi HTA, ze względu na horyzont czasowy krótszy niż rok nie zachodzi konieczność dyskontowania kosztów i efektów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności. Dokonano wyboru użyteczności oszacowanej na podstawie kwestionariusza HUI3, gdyż uznano, iż jest on bardziej odpowiedni do oceny jakości życia pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego. Zdaniem Agencji wybór ten jest uzasadniony ze względu na fakt, iż kwestionariusz EQ-5D jest kwestionariuszem ogólnym natomiast kwestionariusz HUI3 uwzględnia kategorię wzrok.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości zarówno dla kosztów, jak i dla wartości użyteczności.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i komparatory

W związku z wynikami analizy klinicznej wskazującymi na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy efektami terapii wnioskowanym produktem leczniczym a terapią skojarzoną, wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Wybór powyższej techniki analitycznej został uznany za prawidłowy.

Jednakże należy zaznaczyć, iż zdaniem analityków Agencji, wnioskodawca pominął komparator jakim jest terapia skojarzona dorzolamidem i brymonidyną (szczegóły omówiono w rozdziale 3.6).

Poziom odpłatności wnioskowanej technologii

Wnioskodawca założył, iż lek Simbrinza w przypadku objęcia refundacją będzie dostępny przy odpłatności 30% (pozostałe leki z grupy limitowej 212.2., dostępne są za odpłatnością ryczałtową). Biorąc pod uwagę zapisy art. 14 ust.1 ustawy refundacyjnej założenie to jest słuszne (szczegółowe omówienie znajduje się w rozdziale 3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją).

Grupa limitowa

Wnioskodawca w analizie założył, iż lek Simbrinza mógłby być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 212.2 (leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu) lub w ramach nowej grupy limitowej (szczegółowe omówienie znajduje się w rozdziale 3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją).

Inne uwagi

Zdaniem analityków Agencji w analizie nie uwzględniono ewentualnych różnic pomiędzy zawartością DDD w opakowaniach leków (szczegółowe omówienie znajduje się w rozdziale 5.3.2).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca jako kluczowe elementy analizy uwzględnił jedynie koszty leków i wartości użyteczności. Źródłami wykorzystanych danych było Obwieszczenia MZ, komunikat DGL, ChPL oraz wyniki badań klinicznych.

Po dacie złożenia wniosku ukazało się nowe Obwieszczenie MZ (z dn. 25 lutego 2016 r.). W nowym obwieszczeniu w porównaniu do Obwieszczenia z 28 października 2015 r. obniżeniu uległy m.in. urzędowe ceny zbytu leków Alphagan, Luxfen, Azopt. Zmiany te nie wpływają na wyniki porównania dla perspektywy

płatnika (podstawa limitu nie uległa zmianie), jednak mają wpływ na koszty z perspektywy wspólnej w związku z czym przedstawiono obliczenia własne Agencji w rozdz. 5.3.4 AWA.

Obliczona przez wnioskodawcę na podstawie wartości DDD przyjętych przez WHO (założono dawkę dobową jako 0,2 ml) liczba dobowych dawek wnioskowanej technologii i komparatorów wynosi 25. Jednakże z danych otrzymanych od URPL w toku prac nad analizą wynika, iż część leków zawiera większą liczbę DDD w opakowaniu, niż wskazał wnioskodawca (nie uzyskano danych dla wszystkich uwzględnionych w analizie preparatów), i że istnieją pod tym względem różnice między preparatami stosowanymi w leczeniu jaskry. Zarazem wszystkie produkty lecznicze uwzględnione w analizie posiadają okres ważności wynoszący 4 tygodnie (28 dni) od otwarcia. Co więcej, oszacowania kosztów terapii lekiem Simbrinza oraz alternatywnych terapii w NICE Advice 2015 zostały przeprowadzone dla 28 dni terapii. Przyjęcie dla wszystkich preparatów uwzględnionych w analizie takiej samej, większej liczby DDD (28) w opakowaniu nie wpłynęłoby na wyniki analizy, jednak nie jest jasne, czy dla nich wszystkich liczba ta jest identyczna.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie podano informacji na temat przeprowadzenia walidacji dostarczonego modelu ekonomicznego. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędy, które opisano poniżej.

Wnioskodawca uzasadnił przyjęte w analizie użyteczności stany zdrowia, pochodzące z publikacji van Gestler 2010. Jednakże w AE wnioskodawcy w tabeli 13 (rozdział 2.7 *Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu*) nieprawidłowo przypisano wartości użyteczności wykorzystane w algorytmie wyliczania QALY, tj. zamieniono wartości przypisane jaskrze otwartego kąta przesączania i nadciśnieniu ocznemu. Wskazać jednak należy, iż w załączonym kalkulatorze oraz w wersji papierowej analizy obliczenia dokonane na podstawie wartości użyteczności przypisanej poszczególnym stanom zdrowia zostały przeprowadzone prawidłowo (uzyskano wyniki zgodne z prawidłowymi wartościami użyteczności).

Weryfikacja analityków Agencji wykazała błędy w elektronicznej wersji modelu dostarczonej przez wnioskodawcę. W analizie wrażliwości przeprowadzonej dla ilorazu kosztu i efektu wnioskodawca w kalkulatorze załączonym do CMA przypisał nieprawidłowe wartości QALY dla testowanych scenariuszy C1 i C2 zarówno w przypadku jaskry otwartego kąta przesączania, jak i nadciśnienia ocznego. Niemniej jednak wartości wskazane w wersji papierowej analizy są prawidłowe. Zaznaczyć należy, iż wyniki uzyskane w scenariuszu C1 i C2 nie mają wpływu na wyniki CMA, gdyż zarówno technologia wnioskowana, jak i komparator charakteryzują się taką samą skutecznością.

Ponadto w wersji papierowej analizy w analizie wrażliwości w scenariuszach A i B nieprawidłowo podano leki zawierające substancje czynne brymonidynę i brynzolamid. Powyższa pomyłka nie wpływa jednak na wnioskowanie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą cen części leków w grupie limitowej 212.2 po dacie złożenia wniosku analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając nowe ceny leków w modelu CMA zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dn. 25 lutego 2016 r.

Przedstawiono aktualizację wyników:

- analizy podstawowej dla porównania Simbrinza vs. leczenie skojarzone brynzolamidem i brymonidyną,
- analizy progowej Simbrinza vs. leczenie skojarzone brynzolamidem i brymonidyną.

Dodatkowo przedstawiono oszacowania :

- w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji,

- w związku z uwagami dotyczącymi pominięcia komparatora, jakim jest dorzolamid w skojarzeniu z brymonidyną,

Aktualne ceny leków podano w rozdz. 3.5 Refundowane technologie medyczne w niniejszej AWA. Wyniki obliczeń własnych przedstawiono w tabelach poniżej.

Simbrinza vs brymonidyna + brynzolamid

Aktualizacja wyników analiz wnioskodawcy w związku ze zmianą Obwieszczenia MZ: Simbrinza vs. brynzolamid + brymonidyna

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej dla porównania Simbrinza vs. leczenie skojarzone brynzolamidem i brymonidyną z uwzględnieniem aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SIM	BRYN+BRYM	SIM	BRYN+BRYM
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – grupa limitowa 212.2				
Koszt leczenia [zł]	152,27	388,40		500,28
Koszt inkrementalny [zł]	-236,13			
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – nowa grupa limitowa				
Koszt leczenia [zł]		388,40		500,28
Koszt inkrementalny [zł]				

Powyższe wyniki wskazują, iż obniżenie urzędowych cen zbytu niektórych leków wpłynę na wzrost kosztu inkrementalnego względem obliczeń przedstawionych przez wnioskodawcę dla terapii preparatem Simbrinza w perspektywie wspólnej w porównaniu z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami o 32,72 PLN zarówno w przypadku kwalifikacji leku do istniejącej grupy limitowej 212.2, jak i w przypadku kwalifikacji leku do nowej grupy limitowej.

Tabela 25. Wyniki analizy progowej Simbrinza vs. leczenie skojarzone brynzolamidem i brymonidyną w PLN z uwzględnieniem aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ

Grupa limitowa	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
212.2	nd*	55,25
Nowa grupa limitowa	57,49	51,48

* limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Simbrinza, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Simbrinza może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ.

Wartość ceny zbytu produktu leczniczego Simbrinza, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania terapii skojarzonej brynzolamidem i brymonidyną w przypadku uwzględnienia zmian cen niektórych leków (w związku z wejściem w życie nowego Obwieszczenia MZ) jest niższa od zakładanej w analizie wnioskodawcy w perspektywie wspólnej (cena ta w obydwu oszacowaniach jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto (PLN)).

Oszacowania zgodne z art. 13 ustawy o refundacji (przy uwzględnieniu aktualnych cen z Obwieszczenia z dn. 25 lutego 2016 r.)

Tabela 26. Wyniki analizy dla porównania lek Simbrinza vs. leczenie skojarzone najtańszymi preparatami: brynzolamidem (Brinzolamide Sandoz) i brymonidyną (Biprolast) w ramach nowej oraz istniejącej grupy limitowej z uwzględnieniem obowiązującego Obwieszczenia MZ

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SIM	BRYN+BRYM	SIM	BRYN+BRYM

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SIM	BRYN+BRYM	SIM	BRYN+BRYM
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – grupa limitowa 212.2				
Koszt leczenia [zł]	152,27	331,02		373,73
Koszt inkrementalny [zł]	-178,75			
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – nowa grupa limitowa				
Koszt leczenia [zł]		331,02		373,73
Koszt inkrementalny [zł]				

Wpisanie na listę leków refundowanych leku Biprolast wpływa na zwiększenie kosztu inkrementalnego terapii lekiem Simbrinza vs. terapia skojarzona w porównaniu z analizą przeprowadzoną przez wnioskodawcę przy uwzględnieniu leku Brymont.

Tabela 27. Wyniki analizy progowej Simbrinza vs. leczenie skojarzone najtańszymi preparatami brynzolamidu (Brinzolamide Sandoz) i brymonidyny (Biprolast) w PLN z uwzględnieniem aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ (z dn. 25 lutego 2016 r.)

Grupa limitowa	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
212.2	nd*	39,92
Nowa grupa limitowa	48,46	37,54

* limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Simbrinza, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Simbrinza może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ.

Wartość ceny zbytu produktu leczniczego Simbrinza, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania terapii skojarzonej brynzolamidem i brymonidyną w przypadku uwzględnienia leku Biprolast jest niższa od zakładanej w analizie wnioskodawcy.

Simbrinza vs. dorzolamid + brymonidyna

Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej dla porównania leku Simbrinza i leczenia skojarzonego dorzolamidem i brymonidyną w ramach nowej oraz istniejącej grupy limitowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SIM	DORZ+BRYM	SIM	DORZ+BRYM
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – grupa limitowa 212.2				
Koszt leczenia [zł]	152,27	315,89		384,28
Koszt inkrementalny [zł]	-163,62			
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – nowa grupa limitowa				
Koszt leczenia [zł]		315,89		384,28
Koszt inkrementalny [zł]				

DORZ - dorzolamid

Stosowanie preparatu Simbrinza w miejsce terapii złożonej z preparatów jednoskładnikowych złożonych z dorzolamidu i brymonidyny w przypadku kwalifikacji leku do istniejącej grupy limitowej 212.2 jest tańsze z perspektywy NFZ, natomiast w perspektywie wspólnej terapia wnioskowanym lekiem jest droższa. Omówienie przyczyn istniejących różnic w kosztach z perspektywy NFZ dla porównywanych technologii przedstawiono w rozdziale 5.4.

Natomiast w przypadku kwalifikacji leku Simbrinza do nowej grupy limitowej, lek ten stanowi technologię droższą od terapii złożonej preparatami jednoskładnikowymi dorzolamidu i brymonidyny zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej.

Tabela 29. Wyniki analizy progowej Simbrinza vs. leczenie skojarzone dorzolamidem i brymonidyną w PLN z uwzględnieniem aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ

Grupa limitowa	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
212.2	nd*	41,18
Nowa grupa limitowa	46,07	38,69

* limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Simbrinza, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Simbrinza może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ.

Wartość ceny zbytu produktu leczniczego Simbrinza, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania terapii skojarzonej dorzolamidem i brymonidyną jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (■■■■ PLN).

Simbrinza vs. leczenie skojarzone najtańszymi preparatami dorzolamidu i brymonidyny (zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji)

Tabela 30. Wyniki porównania leku Simbrinza i leczenia skojarzonego najtańszymi lekami zawierającymi dorzolamid (Rozalin z perspektywy wspólnej i Dorzolamid Teva z perspektywy NFZ) i brymonidynę (Biprolast) w ramach nowej oraz istniejącej grupy limitowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SIM	DORZ+BRYM	SIM	DORZ+BRYM
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – grupa limitowa 212.2				
Koszt leczenia [zł]	152,27	258,51	■■■■	294,26
Koszt inkrementalny [zł]	-106,24		■■■■	
Leczenie jednego chorego z jaskrą otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego – nowa grupa limitowa				
Koszt leczenia [zł]	■■■■	258,51	■■■■	294,26
Koszt inkrementalny [zł]	■■■■		■■■■	

Stosowanie preparatu Simbrinza w miejsce terapii złożonej z najtańszych preparatów jednoskładnikowych zawierających dorzolamid i brymonidynę w przypadku kwalifikacji leku do istniejącej grupy limitowej 212.2 jest tańsze z perspektywy NFZ, natomiast w perspektywie wspólnej terapia wnioskowanym lekiem jest droższa. W przypadku kwalifikacji leku do nowej grupy limitowej jest on droższy zarówno z perspektywy wspólnej, jak i w perspektywie NFZ. Różnica kosztów dla powyższego porównania jest większa niż dla porównania uwzględniającego średnią ważoną udziałami poszczególnych leków zawierających dorzolamid i brymonidynę w rynku.

Tabela 31. Wyniki analizy progowej dla porównania Simbrinza vs. leczenie skojarzone najtańszymi lekami zawierającymi dorzolamid (Rozalin z perspektywy wspólnej i Dorzolamid Teva z perspektywy NFZ) i brymonidynę (Biprolast) w PLN

Grupa limitowa	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
212.2	nd*	30,29
Nowa grupa limitowa	37,06	29,07

* limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Simbrinza, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Simbrinza może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ.

Wartość ceny zbytu produktu leczniczego Simbrinza, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania terapii skojarzonej najtańszymi produktami leczniczymi, zawierającymi dorzolamid i brymonidynę jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ([REDACTED] PLN).

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej AE przedstawiono porównanie terapii złożonej vs terapia skojarzona składającej się z tych samych substancji czynnych tj. brynzolamidu i brymonidyny. W związku z brakiem badań wykazujących różnice w efektywności wnioskowanej technologii i wybranych komparatorów wybór analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej, uznano za zasadny.

W analizie rozpatrywano dwie możliwości: zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 212.2 i nowej grupy limitowej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Simbrinza w miejsce terapii złożonej z preparatów jednoskładnikowych w przypadku kwalifikacji leku do istniejącej grupy limitowej 212.2 jest tańsze z perspektywy NFZ, natomiast w perspektywie wspólnej terapia wnioskowanym lekiem jest droższa. Natomiast w przypadku nowej grupy limitowej lek ten stanowi technologię droższą od terapii złożonej preparatami jednoskładnikowymi zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej. Należy wskazać, iż niższe koszty z perspektywy NFZ w przypadku kwalifikacji leku do grupy limitowej 212.2 wynikają z faktu, iż wnioskodawca, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, założył, iż poziom odpłatności w przypadku preparatu Simbrinza będzie wynosił 30% (inne leki z ww. grupy limitowej dostępne są przy odpłatności ryczałtowej). Co więcej, w związku z faktem, iż wszystkie leki w grupie mają ten sam limit finansowania przez NFZ, wysokość dopłaty NFZ pozostanie niższa niż w przypadku komparatorów, niezależnie od przyjętej ceny wnioskowanego leku.

Zdaniem Agencji wnioskodawca bezzasadnie pominął w analizie dorzolamid w skojarzeniu z brymonidyną jako komparator, w związku z czym przeprowadzone zostały obliczenia własne dla porównania SIM z tym komparatorem.

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, iż DDD wszystkich leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy zostały przyjęte na podstawie oszacowań dokonanych przy przyjęciu definicji WHO, określającej objętość 2 kropli do oczu jako 0,1 ml. Analitycy Agencji przeprowadzili próbę weryfikacji informacji dotyczących zawartości kropli w opakowaniach poszczególnych leków. Informacje uzyskane w toku analizy nie pozwoliły jednak na przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem rzeczywistych objętości kropeł poszczególnych leków. Obliczenia dokonane w oparciu o otrzymane informacje na temat części preparatów nie wykazały niższych kosztów komparatorów związanych z większą zawartością DDD w opakowaniu, w stosunku do kosztów oszacowanych dla najtańszych preparatów dorzolamidu i brymonidyny przy założeniu 25 DDD w opakowaniu.

Zmiana cen części komparatorów w związku z wejściem w życie nowego Obwieszczenia po dacie złożenia wniosku nie wpływa na wnioskowanie.

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 budżet (BIA) przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W BIA wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy (okres: wrzesień 2016 – sierpień 2018).

Kluczowe założenia

W BIA rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym Simbrinza nie jest refundowana ze środków publicznych;
- scenariusz nowy, w którym Simbrinza jest finansowana ze środków publicznych.

Scenariusze analizowano w 3 wariantach dla dwóch grup limitowych: podstawowym, minimalnym, maksymalnym.

Wszystkie scenariusze zakładają przejęcie przez produkt leczniczy Simbrinza rynku leków jednoskładnikowych: brynzolamidu i brymonidyny.

W scenariuszu podstawowym liczbę sprzedanych opakowań preparatu Simbrinza w 1. i 2. roku refundacji oszacowano na podstawie prognoz marketingowych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Sprzedaż preparatu Simbrinza określono tym samym jako 7,94% rynku brynzolamidu i 7,88% rynku brymonidyny w 1. roku oraz 11,24% rynku brynzolamidu i 11,95% brymonidyny w 2. roku prognozy.

W ramach scenariusza minimalnego zidentyfikowano preparat jednoskładnikowy stosowany w jaskrze, którego poziom odpłatności wynosi 30% (tafluprost - grupa limitowa 214.0). Na podstawie danych sprzedażowych (komunikaty DGL) (lipiec 2012 – sierpień 2015) wyznaczono logarytmiczny trend sprzedaży. Następnie uzyskane odsetki nałożono na dane sprzedażowe brymonidyny i brynzolamidu, wyznaczając w ten sposób

W ramach scenariusza maksymalnego zidentyfikowano preparat złożony (dorzolamid + timolol), który ma największy odsetek rynku w stosunku do substancji czynnych wchodzących w jego skład. Na podstawie jego trendów sprzedaży za okres od sierpnia 2013 roku do sierpnia 2015 roku oszacowano, że Simbrinza w 1. roku osiągnie poziom sprzedaży DDD preparatu zawierającego dorzolamid + timolol, natomiast w 2. roku wzrost sprzedaży będzie odpowiadał charakterystyce wzrostowej rynku sprzedaży ww. leku.

Na podstawie oszacowanej liczby sprzedanych opakowań leku określono liczbę osób leczonych w kolejnych latach.

Jako analizę wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy: minimalnego i maksymalnego. Nie testowano wpływu zmiany innych parametrów na wyniki analizy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Obecnie produkt leczniczy Simbrinza nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskowany poziom odpłatności wynosi 30%. Wnioskodawca wskazał, iż lek Simbrinza nie spełnia kryterium kwalifikacji do żadnej z aktualnie obowiązujących grup limitowych, co wynika z faktu, iż jest to jedyny lek złożony bez β -bloкера, czego nie przewidziano w obrębie żadnej z grup. Według wnioskodawcy nie ma dowodów na spełnianie przez lek kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy. Niemniej jednak wnioskodawca rozważył możliwość kwalifikacji leku Simbrinza do dwóch grup limitowych:

- 212.2 – leki przeciwwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfa-adrenergiczne do stosowania do oczu;
- Nowa grupa limitowa.

W założeniu o włączeniu wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej wnioskodawca wskazał przypadek refundacji preparatu Egirmalon (szczegółowe omówienie znajduje się w rozdziale 3.1.2 *Wnioskowane warunki objęcia refundacją*). Natomiast jako uzasadnienie dla możliwości włączenia do nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 wnioskodawca wskazał, iż w dodatkowym badaniu przedstawionym w AKL wnioskodawcy (Aung 2014) wykazano dodatkowy efekt zdrowotny (w postaci obniżenia IOP) terapii lekiem złożonym w porównaniu z monoterapią brymonidyną lub brynzolamidem.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Z uwagi na brak opublikowanych danych epidemiologicznych dla populacji wskazanej w ChPL Simbrinza w BIA wnioskodawcy przeprowadzono próbę estymacji liczebności populacji w oparciu o dane dotyczące liczby zrefundowanych DDD brynzolamidu i brymonidyny, dane z piśmiennictwa w zakresie częstości stosowania leczenia skojarzonego w Polsce i częstości występowania poszczególnych skojarzeń.

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku obliczono na podstawie danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL) dla preparatów brynzolamidu i brymonidyny za okres sierpień 2013 – sierpień 2015. Z uwagi na fakt, iż analiza danych wykazała niewielki trend wzrostowy w sprzedaży preparatów brynzolamidu i brymonidyny, w BIA przyjęto wzrostowy trend liniowy w celu prognozowania sprzedaży obu grup leków na przestrzeni 2 lat. Miesięczną liczbę pacjentów stosujących brymonidynę i brynzolamid obliczono przyjmując, iż każde opakowanie leku zawiera 25 DDD (założenie przyjęte na podstawie danych WHO). Jednocześnie w celu określenia liczebności populacji, wymagającej stosowania terapii skojarzonej, przyjęto za publikacją Kass 2002, iż średnio 38,3% pacjentów wymaga stosowania terapii skojarzonej. Mnożąc przyjęty odsetek przez oszacowaną populację pacjentów leczonych brymonidyną lub brynzolamidem obliczono liczebność populacji wskazanej we wniosku.

Wnioskodawca wskazał jednocześnie, iż lek Simbrinza w dniu składania wniosku nie był jeszcze dostępny na rynku i tym samym nie był stosowany w Polsce.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty technologii wnioskowanej:
 - koszt technologii wnioskowanej w przypadku refundacji w ramach grupy limitowej 212.2,
 - koszt technologii wnioskowanej w przypadku refundacji w ramach nowej grupy limitowej;
- koszty brynzolamidu;
- koszty brymonidyny.

W BIA wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty leków, gdyż uznano, iż koszty podania leczenia i monitorowania leczenia będą takie same zarówno dla preparatu złożonego, jak i dla preparatów brynzolamidu i brymonidyny podawanych oddzielnie.

Koszty leku Simbrinza

Wnioskodawca rozważył możliwości: przyjęcie leku do istniejącej grupy limitowej 212.2 oraz do nowej grupy limitowej. Koszty związane z przyjęciem powyższych rozwiązań przedstawiono w rozdziale poświęconym AE.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Koszty leków zawierających substancje czynne: brynzolamid i brymonidynę

Koszt poszczególnych leków zawierających brynzolamid i brymonidynę oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 r., danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2015 r., przy założeniu, iż DDD, zgodnie z wartościami przyjętymi przez WHO, wynosi 0,2 ml. Szczegółowe wartości przedstawiono w rozdziale dotyczącym AE.

Wraz z wejściem w życie nowego Obwieszczenia (z dnia 25 lutego 2015 r.) urzędowej ceny zbytu netto niektórych leków uległy zmianie, jednakże nie mają one wpływu na koszty w perspektywie NFZ uwzględnione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	od 12 087 do 13 153	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***	2 506 (min. 548 – max. 10 569)	3 859 (min. 990 – max. 21 523)

* Wiekości populacji pacjentów wynosząca 12 087 (minimalna) została oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie prognozowanej liczby pacjentów stosujących brynzolamid w okresie od września 2016 r. do sierpnia 2017 r., natomiast prognozowana liczba pacjentów w okresie od września 2017 r. do sierpnia 2018 r., wynosząca 13 153 (maksymalna) została obliczona na podstawie oszacowanej liczby pacjentów przyjmujących brymonidynę.

**W chwili przygotowywania raportu wnioskodawcy lek Simbrinza nie był dostępny na rynku.

***Na podstawie prognoz marketingowych dotyczących liczby sprzedanych opakowań preparatu Simbrinza obliczono liczbę pacjentów stosujących ten preparat.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy, perspektywa NFZ

Grupa limitowa	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		
		I rok	II rok	
Scenariusz istniejący				
Odpowiednia grupa limitowa dla BRYN i BRYM (212.2)	Koszty wnioskowanego leku	0	0	
	Brynzolamid	12 292 828	12 584 891	
	Brymonidyna	12 388 119	13 372 327	
	Koszty sumaryczne	24 680 947	25 957 218	
Scenariusz nowy				
Grupa limitowa 212.2	Koszty wnioskowanego leku	765 379	1 178 565	
	Brynzolamid	11 316 527	11 081 538	
	Brymonidyna	11 412 143	11 869 475	
	Koszty sumaryczne	23 494 049	24 129 579	
	Koszty inkrementalne			
	Koszty wnioskowanego leku	765 379	1 178 565	
	Brynzolamid	-976 301	-1 503 353	
	Brymonidyna	-975 976	-1 502 851	
	Koszty sumaryczne	-1 186 898	-1 827 639	
	Scenariusz nowy			
Nowa grupa limitowa	Koszty wnioskowanego leku			
	Brynzolamid	11 316 527	11 081 538	
	Brymonidyna	11 412 143	11 869 475	
	Koszty sumaryczne			
	Koszty inkrementalne			
	Koszty wnioskowanego leku			
	Brynzolamid			
	Brymonidyna			

Grupa limitowa	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
		I rok	II rok
	Koszty sumaryczne	80 098	123 339

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Simbrinza w ramach grupy limitowej 212.2 w wariantcie najbardziej prawdopodobnym spowoduje zmniejszenie wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego o ok. 1,2 mln PLN w pierwszym roku oraz o ok. 1,8 mln PLN w drugim roku finansowania.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Simbrinza w ramach nowej grupy limitowej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym spowoduje wzrost wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego o ok. 80 tys. PLN w pierwszym roku oraz o ok. 123 tys. PLN w drugim roku finansowania.

Wprowadzenie refundacji produktu Simbrinza spowoduje ograniczenie wydatków na aktualnie refundowane produkty lecznicze jednoskładnikowe zawierające brynzolamid i brymonidynę.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. 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?	NIE	Liczebność populacji w wariantcie podstawowym analizy oparto na prognozach marketingowych dotyczących liczby sprzedanych opakowań w kolejnych latach refundacji. Założenia, na jakich opierały się te szacunki, nie zostały opisane, a prognozy nie zostały przekazane Agencji do wglądu, w związku z czym ich ocena nie jest możliwa. Uzasadniono natomiast oszacowania populacji w wariantach skrajnych analizy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Nie przedstawiono uzasadnienia, jednak wybrany 2-letni horyzont jest zgodny z Wytycznymi AOTMiT.
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	Po dacie złożenia wniosku weszło w życie Obwieszczenie MZ z dnia 25 lutego 2016 r., jednakże wprowadzone przez nie zmiany cen nie wpływają na wyniki analizy z perspektywy NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Prognozowane zmiany w wariantcie podstawowym analizy opierają się na prognozach marketingowych sprzedaży leku Simbrinza, nieopisanych przez wnioskodawcę i niedostępnych Agencji, oraz założeniu przejmowania przez wnioskowaną technologię wyłącznie rynku jednoskładnikowych preparatów zawierających brynzolamid lub brymonidynę.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Pomimo zachowania spójności w wyborze komparatorów pomiędzy analizami, należy zauważyć, iż wnioskodawca pominął dorzolamid w połączeniu z brymonidyną jako technologię alternatywną w swoich analizach.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie przekazanych przez NFZ danych nie jest możliwe oszacowanie wielkości populacji (dane niepełne).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę dla wariantów skrajnych.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia BIA według Wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń związanych z analizą wpływu na budżet.

Ograniczenia BIA według analityków AOTMiT

Kluczowym ograniczeniem wariantu podstawowego BIA wnioskodawcy jest przyjęcie liczby sprzedanych opakowań preparatu Simbrinza w scenariuszu nowym, a w ślad za nią liczby pacjentów, którzy będą ten lek stosowali, na podstawie prognoz sprzedażowych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny – założenia i obliczenia, na podstawie których uzyskano te oszacowania, nie zostały przedstawione Agencji (pomimo wezwania do ich dostarczenia w piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych) i są tym samym niemożliwe do zweryfikowania (Agencja nie ma żadnej wiedzy na temat tego, skąd wzięły się przytoczone w analizie wartości). W związku z tym w opinii analityków Agencji wariant podstawowy analizy wnioskodawcy nie powinien stanowić podstawy wnioskowania.

Choć tożsame oszacowania dla wariantów skrajnych zostały dokonane na podstawie weryfikowalnych założeń, opierają się na trendach sprzedaży preparatów, których podobieństwo do technologii wnioskowanej jest ograniczone. W wariantcie minimalnym analizowano trend sprzedaży preparatu jednoskładnikowego (wybranego ze względu na poziom odpłatności w wysokości 30%), natomiast w wariantcie maksymalnym uwzględniono trend sprzedaży preparatów dwuskładnikowych dorzolamidu i timololu dostępnych za odpłatnością ryczałtową i w związku z tym cechujących się znacznie niższym kosztem dla pacjenta. Wątpliwości może też budzić okres sprzedaży, który poddano analizie dla wyznaczenia trendu (od sierpnia 2013 r.), a także założenie, że preparat Simbrinza osiągnie w pierwszym roku refundacji taki sam poziom sprzedaży (względem preparatów jednoskładnikowych brynzolamidu i brymonidyny), jak preparaty dorzolamidu i timololu w sierpniu 2013 r. W sierpniu 2013 r. preparaty złożone dorzolamidu i timololu były już refundowane od kilku lat, analizowany okres nie oddaje więc zmian w rynku tych preparatów w pierwszych latach refundacji. W związku z powyższym należy przypuszczać, że faktyczna sprzedaż preparatu Simbrinza w przypadku objęcia go refundacją byłaby wyższa niż w scenariuszu minimalnym, lecz prawdopodobnie niższa niż w scenariuszu maksymalnym.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wpływu na budżet wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, pomijając zalecaną przez Wytyczne AOTMiT perspektywę świadczeniobiorcy. Uwzględnienie perspektywy świadczeniobiorcy wydaje się jednak istotne w przypadku wnioskowanej technologii, jako że jej odmienny od preparatów jednoskładnikowych poziom odpłatności (30% zamiast ryczałtu) sprawia, iż obciąża ona budżet pacjenta w dużo większym stopniu niż budżet NFZ w porównaniu z technologiami, które ma zastępować. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia dla perspektywy pacjenta, które zostały przedstawione w rozdziale 6.3.3.

Jednym z założeń analizy jest przejmowanie przez wnioskowaną technologię wyłącznie rynku preparatów jednoskładnikowych brymonidyny i brynzolamidu. Zgodnie z opiniami części ekspertów klinicznych, Simbrinza może jednak zastępować w pewnym stopniu także inne terapie skojarzone. Jest to prawdopodobne przede

wszystkim u pacjentów rozpoczynających dopiero terapię skojarzoną (a leczonych dotychczas brynzolamidem lub brymonidyną w monoterapii), u których zatem nie wiązałyby się to ze zmianą już stosowanej substancji.

Niepewnym parametrem analizy jest faktyczna liczba dawek dobowych w uwzględnionych preparatach. Dawkowanie zalecane w ChPL wyrażone jest w kroplach, zaś jak wynika z informacji uzyskanych od URPL, ich liczba w opakowaniu może różnić się między preparatami. Agencja nie uzyskała jednak danych w tym zakresie na temat większości analizowanych preparatów, zatem uwzględnienie faktycznych wielkości tego parametru w ramach obliczeń własnych nie było możliwe. Szczegółowo kwestię tę omówiono w rozdziale 5.3.2.

Dalsza niepewność wyników spowodowana jest możliwością przejęcia przez wnioskowaną technologię udziału w rynku innych leków przeciwjaskrowych niż brynzolamid i brymonidyna. Nie ma jednak żadnych danych pozwalających na oszacowanie stopnia, w jakim mogłoby do niego dojść.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) w odniesieniu do przejęcia rynku refundowanych leków jednoskładnikowych zawierających brynzolamid i brymonidynę przez lek Simbrinza zarówno dla sytuacji, w której wnioskowany lek byłby refundowany w ramach grupy limitowej 212.2, jak i w ramach nowej grupy. Założenia wariantu minimalnego i maksymalnego zostały opisane w rozdz. 6.1.1. AWA. W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki obydwu wariantów.

Tabela 35. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant minimalny i maksymalny

Grupa limitowa	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
		I rok	II rok
Grupa limitowa 212.2	Wariant podstawowy		
	Koszty sumaryczne	-1 186 898	-1 827 639
	Wariant minimalny		
	Koszty wnioskowanego leku	167 447	302 205
	Brynzolamid	-213 592	-385 486
	Brymonidyna	-213 521	-385 357
	Koszty sumaryczne	-259 666	-468 638
	Wariant maksymalny		
	Koszty wnioskowanego leku	3 227 565	6 572 447
	Brynzolamid	-4 117 012	-8 383 672
	Brymonidyna	-4 115 639	-8 380 875
	Koszty sumaryczne	-5 005 087	-10 192 100
Nowa grupa limitowa	Wariant podstawowy		
	Koszty sumaryczne		
	Wariant minimalny		
	Koszty wnioskowanego leku		
	Brynzolamid		
	Brymonidyna		
	Koszty sumaryczne	17 524	31 626
	Wariant maksymalny		

Grupa limitowa	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
		I rok	II rok
	Koszty wnioskowanego leku		
	Brynzolamid		
	Brymonidyna		
	Koszty sumaryczne	337 771	687 819

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Simbrinza w ramach istniejącej grupy limitowej 212.2 w wariantcie minimalnym spowoduje redukcję kosztów o ok. 260 tys. PLN w I roku i ok. 470 tys. PLN w II roku finansowania. W wariantcie maksymalnym podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika publicznego o ok. 5 mln PLN w I i o ok. 10,2 mln PLN w II roku finansowania.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Simbrinza w ramach nowej grupy limitowej w wariantcie minimalnym spowoduje natomiast wzrost kosztów o ok. 18 tys. PLN w I roku i ok. 32 tys. PLN w II roku finansowania. W wariantcie maksymalnym podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 340 tys. PLN w I i o ok. 690 tys. PLN w II roku finansowania.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z nieuwzględnieniem w analizach wnioskodawcy perspektywy pacjenta Agencja przeprowadziła własne oszacowania dla tej perspektywy na podstawie założeń wnioskodawcy. W związku z zastrzeżeniami analityków Agencji dotyczącymi wariantu podstawowego analizy, obliczenia wykonano jedynie dla wariantów skrajnych. Uwzględniono ceny leków z aktualnego Obwieszczenia MZ (z dn. 25 lutego 2016 r.).

Tabela 36. Inkrementalne wyniki BIA z perspektywy pacjenta

Grupa limitowa	Kategoria kosztów	Perspektywa pacjenta [PLN]	
		I rok	II rok
Grupa limitowa 212.2	Wariant minimalny		
	Koszty wnioskowanego leku	425 868	768 595
	Koszty brynzolamidu	-97 424	-175 829
	Koszty brymonidyny	-25 618	-46 235
	Koszty sumaryczne	302 825	546 531
	Wariant maksymalny		
	Koszty wnioskowanego leku	8 208 641	16 715 652
	Koszty brynzolamidu	-1 877 861	-3 823 979
	Koszty brymonidyny	-493 795	-1 005 538
	Koszty sumaryczne	5 836 985	11 886 135
Nowa grupa limitowa	Wariant minimalny		
	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty brynzolamidu		
	Koszty brymonidyny		
	Koszty sumaryczne	67 493	121 810
	Wariant maksymalny		
	Koszty wnioskowanego leku		
Koszty brynzolamidu			

Grupa limitowa	Kategoria kosztów	Perspektywa pacjenta [PLN]	
		I rok	II rok
	Koszty brymonidyny		
	Koszty sumaryczne	1 300 942	2 649 171

Niezależnie od przyjętej grupy limitowej i wariantu analizy objęcie wnioskowanej technologii refundacją wiązałyby się ze wzrostem wydatków świadczeniobiorców. Wynosiłyby on od 67,5 i 121 tys. zł do 5,9 i 11,9 mln zł w kolejnych latach refundacji odpowiednio w wariantcie minimalnym przy kwalifikacji do nowej grupy limitowej i w wariantcie maksymalnym przy kwalifikacji do grupy limitowej 212.2.

Wpływ na budżet pojedynczego pacjenta

Poniżej przedstawiono także inkrementalne wydatki jednego pacjenta w miesięcznym horyzoncie czasowym w przypadku zmiany terapii pojedynczymi preparatami brymonidyny i brynzolamidu na terapię lekiem Simbrinza. Oszacowania zostały dokonane osobno dla terapii najdroższą kombinacją leków w przeliczeniu na DDD dla pacjenta (Azopt, preparaty brymonidyny inne niż Biprolast (3 but.), koszt DDD: 0,6152 zł) i kombinacją najtańszą (Biprolast (3 but.), Brinzolamide Sandoz, koszt DDD: 0,2347 zł).

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet jednego pacjenta (miesięczny horyzont czasowy), zastępowanie terapii BRYN+BRYM przez SIM

Grupa limitowa, wariant analizy	Koszt Simbrinza [PLN]	Koszt BRYN+BRYM [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Grupa limitowa 212.2, wariant minimalny		18,46	
Grupa limitowa 212.2, wariant maksymalny		7,04	
Nowa grupa limitowa, wariant minimalny		18,46	
Nowa grupa limitowa, wariant maksymalny		7,04	

Przeprowadzono też analogiczne obliczenia dla zastąpienia przez preparat Simbrinza terapii skojarzonej dorzolamidem i brymonidyną. Uwzględniono preparaty najtańsze (Biprolast (3 but.), Rozalin (3 but.), koszt DDD: 0,1777 zł) i najdroższe (preparaty brymonidyny inne niż Biprolast (3 but.), Dorzolamid Teva, koszt DDD: 0,2816 zł). Wyniki prezentuje poniższa tabela.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet jednego pacjenta (miesięczny horyzont czasowy), zastępowanie terapii DORZ+BRYM przez SIM

Grupa limitowa, wariant analizy	Koszt Simbrinza [PLN]	Koszt DORZ+BRYM [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Grupa limitowa 212.2, wariant minimalny		8,45	
Grupa limitowa 212.2, wariant maksymalny		5,33	
Nowa grupa limitowa, wariant minimalny		8,45	
Nowa grupa limitowa, wariant maksymalny		5,33	

6.4. Komentarz Agencji

Niezależnie od wariantu analizy (maksymalnego, podstawowego czy minimalnego), refundacja preparatu Simbrinza w ramach istniejącej grupy limitowej 212.2 wiązałyby się ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego, natomiast jego refundacja w ramach nowej grupy prowadziłaby do wzrostu wydatków płatnika. Wszystkie różnice kosztów wynikają wprost z różnic w cenach preparatów jako jedynego kosztu różniącego.

Oszczędności z perspektywy NFZ przy kwalifikacji leku do grupy 212.2 są związane z odpłatnością wnioskowanego leku na poziomie 30%, podczas gdy pozostałe leki w grupie dostępne są za odpłatnością ryczałtową, przy identycznej podstawie limitu. Ponadto dopłata NFZ do wysokości limitu w przypadku terapii skojarzonej ma miejsce niejako dwukrotnie – dla każdego ze stosowanych preparatów, natomiast w przypadku preparatu złożonego – tylko raz. W konsekwencji oszczędności płatnika publicznego w takim wariantcie wiążą się ze wzrostem kosztów dla świadczeniobiorców (wzrost średnio o [redacted] zł za miesiąc terapii dla pojedynczego pacjenta). Pacjent w takim wypadku pokrywałby niemal [redacted]% ceny leku Simbrinza. Kwalifikacja do nowej grupy limitowej również wiązałaby się ze wzrostem kosztów dla świadczeniobiorców (o średnio [redacted] zł za miesiąc terapii, ze względu na odpłatność na poziomie 30%) przy równoczesnym wzroście wydatków NFZ.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest brak wiarygodnych oszacowań liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia zostałaby zastosowana w przypadku jej refundacji. Wnioskodawca nie ujawnił założeń, na bazie których opracowano prognozy sprzedaży preparatu Simbrinza i które wykorzystano do wyznaczenia liczby pacjentów w wariantcie podstawowym analizy. Ponieważ wnioskowana technologia byłaby pierwszym preparatem złożonym stosowanym w leczeniu jaskry dostępnym za odpłatnością 30%, oszacowania na podstawie trendów sprzedaży innych preparatów stosowanych w tym wskazaniu wydają się natomiast mało wiarygodne. Liczba takich pacjentów szacowana przez ekspertów klinicznych Agencji waha się od 10 do 12 tys. (wyjątkiem jest podana przez prof. Grabską-Liberek liczba 300 tys., która jednak wydaje się wysoce nieprawdopodobna), jest zatem zbliżona do liczby oszacowanej w wariantcie maksymalnym w 1. roku refundacji. Nie jest jednak jasne, czy w oszacowaniach tych wzięto pod uwagę różnicę w poziomie odpłatności ocenianego leku i innych preparatów przeciwwjaskrowych, która ze względu na wiążące się z nią wysokie koszty dla pacjenta może ograniczać jego zastosowanie.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności umożliwiających pokrycie kosztów refundacji preparatu Simbrinza, polega na wprowadzeniu na rynek i objęciu refundacją odpowiedników dla cetuksymabu, którego ochrona patentowa w Europie wygasła w czerwcu 2014 r. Erbitux, preparat zawierający cetuksymab, jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego. Przyjęto, że odpowiedniki dla tego leku zostaną wprowadzone do refundacji od września 2016 r., a ich cena będzie o 25% niższa od ceny preparatu Erbitux. Następnie wprowadzenie mechanizmu zmuszającego podmioty zawierające umowy z NFZ na prowadzenie leczenia w ramach programu lekowego z użyciem cetuksymabu do stosowania tańszych odpowiedników spowodowałoby automatyczne przejście całości rynku przez tańsze odpowiedniki.

Wygenerowane w ten sposób oszczędności porównano z kosztami inkrementalnymi w wariacie maksymalnym BIA w takim samym, 2-letnim, horyzoncie czasowym. W obliczeniach uwzględniono wartość refundacji preparatów Erbitux w okresie styczeń – grudzień 2014 r.; założono identyczne zużycie cetuksymabu w kolejnych latach analizy. Szacowane oszczędności przewyższają koszty inkrementalne refundacji preparatu Simbrinza o ok. 9 mln zł.

Tabela 39. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Źródło oszacowania	I rok	II rok	Łącznie
Koszty inkrementalne z BIA (wariant maksymalny) [PLN]	337 771	687 819	1 025 590
Oszczędności oszacowane w AR [PLN]	5 032 516	1 065 033	10 065 033

AR – analiza racjonalizacyjna

Uwagi analityków Agencji

Przy szacowaniu prognozowanych kosztów refundacji obecnie dostępnych preparatów cetuksymabu wzięto pod uwagę faktyczny koszt opakowania leku (iloraz kosztu refundacji i liczby zrefundowanych opakowań z komunikatów DGL), który okazał się nieco niższy niż cena hurtowa brutto wynikająca z Obwieszczenia MZ (895,86 zł za 20 ml i 4479,30 zł za 100 ml wg Obwieszczenia; odpowiednio 893,68 zł i 4447,43 zł na podstawie danych DGL), podczas gdy oszacowanie kosztów refundacji odpowiedników zostało dokonane na podstawie cen wynikających z Obwieszczenia. Te różnice w obliczeniach mogą powodować nieznaczne zaniżenie oszczędności wynikających z rozwiązań zaproponowanych w analizie racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Simbrinza stosowanego w obniżeniu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym w dniu 23.02.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- AWMSG – All Wales Medicines Management Group,
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- DMA – Danish Medicines Agency.

Zastosowano słowo kluczowe: *Simbrinza*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych organizacji GMMMG 2015, CADTH 2015, SMC 2014, HAS 2014, DMA 2014, odnoszących się do ocenianej interwencji.

W uzasadnieniach wskazywano na wyniki badań klinicznych, w których terapia Simbrinzą charakteryzowała się podobną efektywnością do terapii skojarzonej z pojedynczych leków (brynzolamidu i brymonidyny). Francuska organizacja HAS wskazała, iż rzeczywiste korzyści płynące ze stosowania wnioskowanej technologii są istotne. Natomiast w rekomendacji brytyjskiej zaznaczono, iż refundacja leku Simbrinza ma średni priorytet.

Zaznaczenia wymaga, iż stosunek ceny leku Simbrinza do pojedynczych leków, które wchodzi w jego skład różni się w poszczególnych krajach. W kanadyjskich wytycznych wskazano, iż koszt terapii z zastosowaniem leku Simbrinza jest niższy w porównaniu z kosztem terapii, w której składowe leku podawane są osobno, natomiast w brytyjskich wytycznych koszt ten był taki sam. W duńskiej rekomendacji wskazano, iż koszt produktu leczniczego Simbrinza jest nieco wyższy od ceny jego składowych podawanych osobno.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla leku Simbrinza we wnioskowanych wskazaniach

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
GMMMG 2015 Wielka Brytania	Pozytywna	<p>Rekomendacja pozytywna dla stosowania leku Simbrinza (brynzolamid 10 mg/ml i winian brymonidyny 2 mg/ml), krople do oczu, w celu zmniejszenia IOP u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, dla których monoterapia jest niewystarczająca i u których wskazana jest terapia złożona z preparatów jednoskładnikowych wchodzących w skład produktu Simbrinza.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniach klinicznych Simbrinza była skuteczniejsza od monoterapii brynzolamidem i brymonidyną oraz nie gorsza od terapii brynzolamidem i brymonidyną stosowanych w terapii łączonej. Brak jest danych dotyczących porównania terapii łączonej brynzolamidem i brymonidyną z innymi terapiami łączonymi. Koszt leczenia preparatem Simbrinza (28 dni terapii) jest taki sam, jak koszt leczenia pojedynczymi substancjami, które wchodzi w skład leku. Lek Simbrinza jest tańszy od większości leków skojarzonych stosowanych w jaskrze lub nadciśnieniu ocznym, nie jest jednak najtańszym dostępnym produktem.</p> <p>Priorytet dla refundacji kropli Simbrinza oceniono jako średni.</p>

<p>CADTH 2015 Kanada</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Rekomendacja pozytywna Kanadyjskiego Komitetu Ekspertów ds. Leków dla leku łączonego brynzolamid/brymonidyna w redukcji IOP u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których monoterapia skutkuje niewystarczającą redukcją IOP.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W dwóch RCT wykazano, że terapia skojarzona brynzolamid/brymonidyna podawana dwa razy dziennie była istotnie statystycznie bardziej korzystna od pojedynczych składowych leku i nie gorsza niż stosowanie terapii złożonej z zastosowaniem dwóch osobnych produktów leczniczych. Przy wnioskowanej cenie dzienny koszt leku Simbrinza jest niższy niż dzienny koszt preparatów jednoskładnikowych zawierających komponenty leku podawanych osobno.</p>
<p>SMC 2014 Szkocja</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Rekomendacja pozytywna dla leku Simbrinza we wskazaniu obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których monoterapia nie zapewnia wystarczającej redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego.</p>
<p>HAS 2014 Francja</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Rekomendacja pozytywna dla wpisania leku Simbrinza na listę leków refundowanych we wskazaniu obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, dla których monoterapia nie zapewnia wystarczającej redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego.</p> <p>Zaproponowany poziom refundacji wynosi 65%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brynzolamid i brymonidyna są lekami stosowanymi w drugiej linii leczenia. Z tego powodu wnioskowany produkt leczniczy powinien być zarezerwowany dla pacjentów, u których stosowanie brynzolamidu lub brymonidyny w monoterapii w sposób niewystarczający wpływa na zmniejszeniu IOP. Simbrinza może być stosowana jako substytucja terapii złożonej, w której brymonidyna i brynzolamid podawane są osobno. Rzeczywiste korzyści ze stosowania Simbrinzy oceniono jako istotne. Simbrinza nie dostarcza dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do leczenia skojarzonego z zastosowaniem jej komponentów.</p>
<p>DMA 2014 Dania</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundacji produktu Simbrinza we wskazaniu redukcja IOP u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których monoterapia skutkuje niewystarczającą redukcją IOP.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Cena leku jest proporcjonalna do jego wartości terapeutycznej. Cena leku jest nieco wyższa w porównaniu z terapią złożoną z preparatów jednoskładnikowych podawanych osobno, jednak jest równoważona przez korzyści płynące z łatwiejszego stosowania przez pacjentów (podawanie jednej kropli do oka, a nie dwóch).</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek
Belgia	75%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Bulgaria	50%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Chorwacja	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek
Cypr	0%	nie dotyczy	nie
Czechy	64%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Dania	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Estonia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Finlandia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Francja	65%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Grecja	75%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Hiszpania	50% - 100% (w zależności od dochodów)	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Holandia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Irlandia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Islandia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Liechtenstein	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Litwa	80%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Luksemburg	80%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Łotwa	100%	Pacjenci, dla których terapia betablokerami nie przynosi efektu w postaci obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego	nie
Malta	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek
Niemcy	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Norwegia	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Portugalia	0%	nie dotyczy	nie
Rumunia	0%	nie dotyczy	nie
Słowacja	75%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Słowenia	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek
Szwajcaria	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Szwecja	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Węgry	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek
Wielka Brytania	100%	refundacja zgodnie z rejestracją	nie
Włochy	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek	niewprowadzony na rynek

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Simbrinza jest obecnie refundowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (Grecja, Litwa i Łotwa). Wnioskowany produkt leczniczy nie jest dostępny w 6 krajach (Austria, Chorwacja, Malta, Słowenia, Węgry, Włochy).

Ograniczenia warunków refundacji zostały wprowadzone jedynie na Łotwie, gdzie lek jest refundowany jedynie na rzecz pacjentów, dla których terapia β -blokerami nie przynosi efektu w postaci obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Poziom refundacji ze środków publicznych w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB wynosi 75% w Grecji, 80% na Litwie i 100% na Łotwie. W 13 krajach refundacja wynosi 100%. W żadnym kraju nie jest stosowany instrument dzielenia ryzyka. W pozostałych krajach refundacja wynosi nie więcej niż 80% (50-80%).

Z danych przekazanych przez wnioskodawcę dotyczących warunków objęcia refundacją w innych krajach UE i EFTA wynika, iż proponowana cena zbytu netto, wynosząca [REDACTED] PLN jest wyższa niż maksymalna cena zbytu netto w 14 krajach, w tym we wszystkich krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

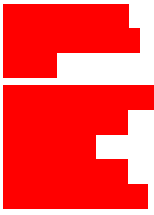
¹ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 4 opinie ekspertów klinicznych w zakresie finansowania terapii Simbrinza we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 42. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Przedstawiciel organizacji	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Prof. dr hab. Wanda Romaniuk Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<ul style="list-style-type: none"> - aktywność farmakologiczna - cena produktu leczniczego. 	Brak.	Zwiększenie spektrum działania farmakologicznego jest korzystne dla chorego.
	<ul style="list-style-type: none"> - wysoka skuteczność kliniczna preparatu (znacząco obniża CWG) i dobra tolerancja; - preparat łączony niezawierający beta-blokera (jedyne dostępne) – alternatywa dla pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania beta-blokerów; - możliwość stosowania z preparatami zawierającymi analogi prostaglandyn i beta-blokery w politerapii zaawansowanych postaci jaskry otwartego kąta przesączania z postępującą degeneracją nerwu wzrokowego i utratą widzenia; - większa efektywność terapii w porównaniu do oddzielnie podawanych składowych (brynzolamidu i brymonidyny) dzięki lepszej współpracy i przestrzeganiu zaleceń lekarskich przez pacjentów wynikającej z mniejszej częstości aplikacji (jeden preparat złożony: 2 krople na dobę versus dwa preparaty jednoskładnikowe podawane łącznie: 4 krople na dobę); - poprawa bezpieczeństwa terapii poprzez zmniejszenie narażenia powierzchni oczu pacjentów na działanie substancji konserwujących dzięki ograniczeniu częstości aplikacji w porównaniu do terapii dwoma lekami. 	Brak.	Na podstawie znanych dowodów i ocen klinicznych oraz własnego doświadczenia w terapii jaskry popieram umożliwienie finansowania wnioskowanej technologii medycznej Simbrinza (brynzolamid/brymonidyna – krople do oczu) zgodnie z podanym wskazaniem (obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia CWG).
dr hab. Iwona Grabska-Liberek Konsultant wojewódzki w dziedzinie okulistyki	<ul style="list-style-type: none"> - jaskra występuje najczęściej u starszych pacjentów i wymaga przewlekłego oraz regularnego stosowania miejscowych leków. Wysoka cena leku nie objętego finansowaniem ze środków publicznych w znacznym stopniu ograniczy dostęp pacjentów do nowoczesnych metod leczenia jaskry. - Simbrinza to jedyny preparat łączący dwie z najczęściej stosowane w leczeniu jaskry substancje farmaceutyczne. - zwiększenie dostępności złożonego preparatu dla szerszej grupy pacjentów zwiększy skuteczność leczenia u pacjentów, u których monoterapia jest niewystarczająca. 	Brak informacji.	Lek Simbrinza powinien być finansowany ze środków publicznych.

<p>Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki</p>	<p><i>Wskazania :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. intraocular pressure) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP;</i> - <i>unikatowość preparatu Simbrinza (brynzolamid/brymonidyna) związana jest z tym, że jest preparatem złożonym, ale nie zawiera beta-blokera, co umożliwia jego użycie u osób, które nie powinny stosować beta-blokerów;</i> - <i>podczas stosowania preparatów złożonych zmniejsza się ryzyko rozwoju zespołu suchego oka (rzadziej stosowane krople) i poprawia współpraca ze strony pacjenta, a więc zwiększa się efektywność leczenia, na podstawie danych literatury: preparat jest dobrze tolerowany i skutecznie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe.</i> 	<p><i>Nie dotyczy.</i></p>	<p><i>Popieram finansowanie preparatu Simbrinza (brynzolamid/brymonidyna) w celu jego zastosowania zgodnie z podanym wskazaniem, tj. u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub z nadciśnieniem ocznym, u których zastosowanie monoterapii nie przyniosło oczekiwanego efektu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Moją opinię opieram na doświadczeniu własnym i ocenach klinicznych innych okulistów.</i></p>
---	--	----------------------------	---

CWG – ciśnienie wewnątrzgałkowe

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania AWA nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.01.2016 r., znak PLR.4600.115.2016.KB (data wpływu do AOTMiT: 14.01.2016 r.), 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 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml + 2 mg/ml, 1 butelka z polietylenu o pojemności 8 ml zawierająca 5 ml roztworu, kod EAN 5909991142490 we wskazaniu obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują możliwość kwalifikacji leku do dwóch grup limitowych: nowej lub istniejącej 212.2. oraz dostępność za odpłatnością 30%. W przypadku kwalifikacji leku do grupy limitowej 212.2. byłby to jedyny lek o powyższej odpłatności, gdyż wszystkie leki znajdujące się w tej grupie dostępne są za odpłatnością ryczałtową. Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED] PLN. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Istotą jaskry jest swoista, postępująca neuropatia nerwu wzrokowego. W Polsce na jaskrę prawdopodobnie cierpi 750 tys. osób, z czego jedynie 120 tys. objętych jest leczeniem (16%). Dane GUS wskazują na około 420 tys. osób powyżej 15 r.ż., u których zdiagnozowano jaskrę.

Według amerykańskich wytycznych, przy przyjęciu kryterium rozpoznania nadciśnienia ocznego jako 20 mm Hg lub wyższego, częstość występowania nadciśnienia ocznego u osób poniżej 40 r.ż. jest mniejsza niż 5%, natomiast u pacjentów powyżej 70 r.ż. wynosi 20%.

W leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania stosuje się leczenie farmakologiczne, przy użyciu następujących produktów leczniczych: prostaglandyn, agonistów receptorów adrenergicznych, β -blokerów, inhibitorów anhidrazy węglanowej i parasympatykomimetyków. Monoterapia stosowana jest w ramach I linii leczenia. Leczenie może być również prowadzone z zastosowaniem terapii złożonej. Preparaty złożone, stosowane są w neuropatii średnio lub bardzo zaawansowanej, gdy monoterapia nie jest wystraszająco skuteczna. W leczeniu jaskry stosuje się również laseroterapię oraz przeprowadza zabiegi chirurgiczne, gdy leczenie farmakologiczne i leczenie laserem nie okaże się wystarczająco skuteczne w zmniejszeniu IOP.

Każdy z ww. sposobów w zależności od decyzji lekarza, uwarunkowanej stanem zdrowia pacjenta, może zostać zastosowany na dowolnym etapie leczenia.

Alternatywne technologie medyczne

W AKL wnioskodawcy jako technologię alternatywną dla preparatu złożonego brymonidyny i brynzolamidu wskazano brynzolamid i brymonidynę w preparatach jednoskładnikowych podawane w ramach terapii skojarzonej. Zdaniem analityków Agencji wybrany komparator jest właściwy, jednak bezzasadnie wykluczono z grona technologii alternatywnych inne terapie skojarzone zawierające jako jeden ze składników brynzolamid lub brymonidynę, a w których skład nie wchodzi β -bloker, w szczególności wskazane przez dwóch ekspertów klinicznych połączenie dorzolamidu (będącego, podobnie jak brynzolamid, inhibitorem anhidrazy węglanowej) i brymonidyny.

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących rozpatrywanego wskazania. Wszystkie z nich wskazują, że w przypadku niedostatecznego obniżenia IOP przy zastosowaniu monoterapii lekami przeciwjaskrowymi dalszą linię leczenia stanowi terapia skojarzona. Tylko jedna rekomendacja wymienia kombinację brynzolamidu i brymonidyny. Większość rekomendacji nie wskazuje konkretnych kombinacji leków, jakie należy zastosować.

Skuteczność kliniczna i praktyczna.

Wnioskodawca włączył do analizy 1 podwójnie zaślepienie badanie randomizowane typu *noninferiority* porównujące preparat złożony brymonidyny i brynzolamidu z obiema tymi substancjami podawanymi w osobnych preparatach. Cechowało się ono wysoką jakością metodologiczną (5/5 punktów w skali Jadada). Efekty zdrowotne interwencji oceniano na podstawie zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP), które zostało zwalidowane przez NICE jako surogat dla ryzyka utraty wzroku. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w żadnym z ocenianych punktów końcowych, takich jak zmiana IOP w różnych punktach czasowych w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji czy odsetki pacjentów uzyskujących IOP < 18 mmHg. W związku z testowaną hipotezą *noninferiority* wykazano też, że preparat złożony jest co najmniej tak samo skuteczny jak brynzolamid i brymonidyna podawane w osobnych preparatach w zakresie redukcji IOP. Do ograniczeń badania można zaliczyć brak wyników dla analizy ITT i niejasny opis liczby pacjentów poddawanych analizie, brak oceny stosowania się pacjentów do zalecanego dawkowania oraz rozbieżność wyników dla jednego z punktów końcowych między publikacją Gandolfi 2014 informacjami zawartymi w ChPL Simbrinza.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Gandolfi 2014 odnotowano jeden zgon, który wystąpił w ramieniu komparatora. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Simbrinza podczas stosowania tego leku nie obserwowano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Działania niepożądane wymienione jako występujące często ($\geq 1/100$ do < 1/10) to: senność, zawroty głowy, zaburzenia smaku, reakcje alergiczne oczu, zapalenie rogówki, ból oczu, uczucie dyskomfortu w oku, niewyraźne widzenie, nietypowe widzenie, przekrwienie oczu, przekrwienie spojówek, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej wnioskodawca przyjął, iż nie ma różnic w efektywności klinicznej pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA). Ze względu na przyjętą technikę w modelu uwzględniono jedynie koszty produktów leczniczych: leku Simbrinza, produktów leczniczych zawierających brynzolamid i brymonidynę.

Rozważono możliwość kwalifikacji leku Simbrinza do istniejącej grupy limitowej 212.2 oraz nowej grupy limitowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Simbrinza w miejsce terapii złożonej z preparatów jednoskładnikowych w przypadku kwalifikacji leku do istniejącej grupy limitowej 212.2 jest tańsze z perspektywy NFZ, natomiast w perspektywie wspólnej terapia wnioskowanym lekiem jest droższa. Natomiast w przypadku kwalifikacji leku Simbrinza do nowej grupy limitowej, lek ten stanowi technologię droższą od terapii złożonej preparatami jednoskładnikowymi zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej.

W związku ze zmianą cen i podstawy limitu we wnioskowanej grupie limitowej po dacie złożenia wniosku Agencja przeprowadziła obliczenia własne na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ. Uwzględnione zmiany nie wpłynęły na wnioski analizy.

Jednocześnie w związku z faktem, iż zdaniem Agencji wnioskodawca pominął komparator, jakim jest terapia złożona z zastosowaniem dwóch leków jednoskładnikowych zawierających substancje czynne dorzolamid i brymonidynę, przeprowadzono obliczenia własne. Należy wskazać, iż niższe koszty z perspektywy NFZ w przypadku kwalifikacji leku do grupy limitowej 212.2 wynikają z faktu, iż wnioskodawca, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, założył, iż poziom odpłatności w przypadku preparatu Simbrinza będzie wynosił 30% (inne leki z ww. grupy limitowej dostępne są przy odpłatności ryczałtowej).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W BIA wnioskodawca uwzględnił 3 warianty: minimalnym, podstawowym i maksymalnym, różniące się stopniem przejścia rynku innych technologii przez technologię wnioskowaną. Każdy z wariantów został przanalizowany zarówno w przypadku kwalifikacji leku do istniejącej grupy limitowej 212.2, jak i do nowej grupy limitowej.

Liczba pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowany lek w scenariuszu podstawowym została oszacowana na podstawie prognoz sprzedażowych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Założenia i obliczenia, na podstawie których uzyskano te oszacowania, nie zostały przedstawione Agencji, w związku z czym nie są one możliwe do zweryfikowania i zdaniem analityków Agencji nie powinny stanowić podstawy wnioskowania.

Oszacowania dla wariantów skrajnych zostały przeprowadzone w oparciu o trendy sprzedaży preparatów: tafluprostu (ze względu na odpłatność 30%) w wariantcie minimalnym; dorzolamidu + timololu (jako preparatów złożonych o największym udziale w rynku w stosunku do preparatów substancji czynnych wchodzących w jego skład) w wariantcie maksymalnym. Podobieństwo tych technologii do technologii wnioskowanej jest ograniczone (odpowiednio preparat jednoskładnikowy i preparaty o odpłatności ryczałtowej), co z dużym prawdopodobieństwem wiąże się z niedoszacowaniem (w wariantcie minimalnym) lub przeszacowaniem (w wariantcie maksymalnym) sprzedaży wnioskowanej technologii w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy w wariantach skrajnych wskazują na obniżenie wydatków NFZ o ok. 728,3 tys. – 15,2 mln zł w przypadku kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej 212.2 i wzrost wydatków o 49,2 tys. – 1 mln zł w przypadku kwalifikacji do nowej grupy limitowej w dwóch pierwszych latach refundacji.

Należy również wskazać, iż w analizie wpływu na budżet pominięto perspektywę świadczeniobiorcy. Tymczasem z uwagi na fakt, że wnioskowany lek charakteryzuje odmienny poziom odpłatności w porównaniu z lekami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu (30% zamiast ryczałtu), w scenariuszu nowym budżet pacjentów jest obciążony w większym stopniu niż budżet NFZ w porównaniu ze scenariuszem istniejącym. W związku z tym przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające perspektywę pacjenta, które wskazują na wzrost wydatków pacjentów w scenariuszu nowym niezależnie od wariantu analizy i przyjętej grupy limitowej, do jakiej zostałaby zakwalifikowana wnioskowana technologia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych organizacji GMMMG 2015, CADTH 2015, SMC 2014, HAS 2014, DMA 2014, w których uzasadnieniu wskazywano m.in. wyniki badań klinicznych, w których terapia lekiem Simbrinza charakteryzowała się podobną efektywnością do terapii złożonej z pojedynczych leków (brynzolamidu i brymonidyny). Należy zauważyć, iż we francuski HAS wskazał, iż lek Simbrinza jest rekomendowany dla osób, u których stosowanie brynzolamidu lub brymonidyny w monoterapii w sposób niewystarczający wpływa na zmniejszenie IOP. Zaznaczono przy tym, iż Simbrinza nie dostarcza dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do leczenia skojarzonego z zastosowaniem jej komponentów.

Zaznaczenia wymaga, iż stosunek ceny leku Simbrinza do pojedynczych leków, które wchodzą w jego skład różni się w poszczególnych krajach. W kanadyjskich wytycznych wskazano, iż koszt terapii z zastosowaniem leku Simbrinza jest niższy w porównaniu z kosztem terapii, w której składowe leku podawane są osobno, natomiast w brytyjskich wytycznych koszt ten był taki sam. W duńskiej rekomendacji wskazano, iż koszt produktu leczniczego Simbrinza jest nieco wyższy od ceny jego składowych podawanych osobno.

Odnosząc się do warunków refundacji leku w innych krajach należy zauważyć, iż lek Simbrinza jest obecnie refundowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*. Warunki refundacji zostały ograniczone jedynie na Łotwie, gdzie lek jest refundowany jedynie na rzecz pacjentów, dla których terapia β -blokerami nie przynosi efektu w postaci obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

13. Źródła

APD, badania pierwotne i wtórne

Agarwal 2009	Agarwal R. Gupta S. K. Agarwal P. Saxena R. Agrawal S. S. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. <i>Indian J Ophthalmol.</i> 2009 Jul-Aug; 57(4): 257–266.
Aung 2014	Aung T., Laganovska G., Hernandez Paredes T.J., et.al., Twice-Daily Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination versus Brinzolamide or Brimonidine in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, <i>American Academy of Ophthalmology</i> , 2014: 1-8
Beidoe 2012	Beidoe G., Mousa S.A., Current primary open-angle glaucoma treatments and future directions, <i>Clinical Ophthalmology</i> , 2012;6 1699-1707
Bucolo 2013	Bucolo C., Salomone S., Drago F., et.al., Pharmacological management of ocular hypertension: current approaches and future prospective, <i>Current Opinion in Pharmacology</i> 2013, 13:50–55
Czechowicz-Janicka 2005	Czechowicz-Janicka K. Strategia leczenia jaskry. <i>Przew Lek</i> 2005; 8: 31-36.
EMA EPAR 2008	EPAR Assessment report for Azarga (2008), Doc.Ref.: EMEA/CHMP/643354/2008, European Medicines Agency
Fingert 2011	Fingert J. H. Primary open-angle glaucoma genes. <i>Eye</i> (2011) 25, 587–595
Gandolfi 2014	Gandolfi S.A., Lim J., Sanseau A.C., et.al., Randomized Trial of Brinzolamide/Brimonidine Versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, <i>Adv Ther</i> (2014) 31:1213–1227
Niżankowska 2008	Niżankowska .M.H., Muzyka-Woźniak M., Oficjalska-Młyńczyk J., Nowe trendy diagnostyczne i terapeutyczne w okulistyce, <i>Przewodnik Lekarza</i> 2008, 172-183
Niżankowska 2007	Niżankowska M.H., <i>Okulistyka Podstawy Kliniczne</i> ; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie I; 2007
Niżankowska 2005	Niżankowska M.H. Postępowanie diagnostyczne w jaskrze; Firma Agencyjno-Wydawnicza LekSeek Polska Sp. z o.o. 2005
Olszewska 2009	Olszewska H., Wojciechowska K., Jegier A., Profilaktyka Jaskry, <i>Borgis - Medycyna Rodzinna</i> 2/2009: 29-37
Partyka 2015	Partyka O., Wysocki M.J.: Epidemiology of eye diseases and infrastructure of ophthalmology in Poland, <i>Przegląd Epidemiologiczny</i> , 2015 Vol 69 No 4: 773-779
Qigley 2006	Quigley H.A. Broman A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. <i>Br J Ophthalmol</i> 2006;90:262–267
Sharma 2015	Sharma S., Trikha S., Perera S.A., et.al., Clinical effectiveness of brinzolamide 1%–brimonidine 0.2% fixed combination for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension, <i>Clinical Ophthalmology</i> , 2015;9 2201–2207
van Gestel 2010	van Gestel A., Webers C.A.B., Beckers H.J.M., The relationship between visual field loss in glaucoma and health-related quality-of-life, <i>Eye</i> (2010) 24, 1759–1769

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAO 2015	McLeod S.D., Emptage N.P., Mizuiri D., et.al., Primary Open-Angle Glaucoma, <i>American Academy of Ophthalmology</i> , 2016, P41-P111
AOA 2011	American Optometric Association. Care of the patient with open angle glaucoma. <i>Optometric clinical practice guideline</i> 2011
COS 2009	Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. <i>Can J Ophthalmol.</i> 2009; Vol. 44, Suppl. 1:S1-S98
EGS 2014	Blanco A.A., Bagnasco L., Bagnis A., et.al., Terminology and Guidelines for Glaucoma, 2014
NHMRC 2010	National Health and Medical Research Council (NHMRC). NHMRC Guidelines for the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010
NICE 2009	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 85. Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. April 2009
NICE ADVICE 2015	Glaucoma: brinzolamide/brimonidine combination eye drops, evidence summary: new medicine, 17 marca 2015, nice.org.uk/guidance/esnm56
PTO 2014	Grabska-L berek I., Rękas M., Skonieczna K., et.al., Postępowanie w jaskrze Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, stan na dzień 10 czerwca 2014
SOS 2012	Heijl A., Alm A., Bentsson B., et.al., The Glaucoma Guidelines of the Swedish Ophthalmological Society, <i>Acta Ophthalmologica</i> 2012
CADTH 2015	CDEC Final Recommendation, BRINZOLAMIDE/BRIMONIDINE (Simbrinza — Alcon Canada Inc.) Indication: Glaucoma and Ocular Hypertension, June 17, 2015
DMA 2014	Medicintilskudsnævnet indstilling – Simbrinza, 25 juni 2014
GMMMG 2015	Greater Manchester Medicines Management Group, Brinzolamide 10mg/mL and brimonidine tartrate 2mg/mL eye drops (Simbrinza®) to decrease elevated intraocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension
HAS 2014	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 3 décembre 2014, SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml, collyre en suspension

SMC 2014 Scottish Medicines Consortium, Product Update: brinzolamide 10mg/mL and brimonidine tartrate 2mg/mL eye drops, suspension (Simbrinza®) (No: 991/14)

Pozostałe publikacje**Analiza
weryfikacyjna
leku Azarga**

Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-3/2013 z dnia 3.04.2013 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Azarga (brinzolamid + tymolol), kod EAN: 5909990673629 we wskazaniu: obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP

ChPL Simbrinza

Charakterystyka Produktu Leczniczego Simbrinza (08.2015)

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza efektywności klinicznej: Brynzolamid + brymonidyna (Simbrinza®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, [REDACTED], Warszawa, grudzień 2015
- Zał. 2. Analiza minimalizacji kosztów: Brynzolamid + brymonidyna (Simbrinza®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, [REDACTED], Warszawa, grudzień 2015
- Zał. 3. Analiza wpływu na budżet: Brynzolamid + brymonidyna (Simbrinza®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, [REDACTED], Warszawa, grudzień 2015
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna: Brynzolamid + brymonidyna (Simbrinza®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, [REDACTED], Warszawa, grudzień 2015
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Simbrinza w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.115.2016.1.KB