



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 22/2011 z dnia 28 marca 2011r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych
w ramach wykazu leków refundowanych tafluprostu (Taflotan®)
w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym
kątem przesączania**

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, przy obecnym limicie cenowym dla prostaglandyn, tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny.

Uzasadnienie stanowiska

Efektywność kliniczna tafluprostu u chorych z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą z otwartym kątem przesączania jest porównywalna z efektywnością innych analogów prostaglandyn stosowanych w jaskrze. Leczenie jaskry polega na długotrwałym podawaniu do worka spojówkowego leków obniżających ciśnienie śródgałkowe. Taki sposób leczenia naraża spojówkę i śluzówki na długotrwały kontakt z konserwantem zawartym w produkcie leczniczym. Ponieważ wszystkie leki okulistyczne stosowane lokalnie w jaskrze zawierają konserwanty, rozwój nietolerancji na konserwanty bardzo utrudnia leczenie. Tafluprost jest jedynym preparatem niezawierającym konserwantu. Jego dostępność dla chorych nietolerujących konserwantów umożliwia dalsze leczenie jaskry. Jednakże wysoka cena leku, znacznie przewyższająca limit dla grupy analogów prostaglandyn, może stanowić barierę dla niektórych chorych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Taflotan® [tafluprost] w leczeniu nadciśnienia ocznego oraz jaskry z otwartym kątem przesączania. Ocena raportu ws. oceny leku. Warszawa, marzec 2011” nr AOTM-OT-0406 (zlecenie MZ wg. art. 8. ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych: „Do rozpatrywania wniosków, o których mowa w art. 39 ust. 1 ustawy, o której mowa w art. 1, złożonych przed dniem wejścia w życie niniejszej ustawy, stosuje się przepisy dotychczasowe.” Dz. U. z 2009r., nr 118 poz. 989).



Problem zdrowotny¹

Jaskra to grupa chorób, których istotą jest postępująca neuropatia wzrokowa o charakterystycznych zmianach w morfologii tarczy nerwu wzrokowego i swoistych postępujących ubytkach pola widzenia, które w naturalnym rozwoju choroby prowadzą do nieodwracalnej ślepoty. Istnieje kilka typów jaskry:

- jaskra pierwotna otwartego kąta przesączenia (ok. 75-80% przypadków), w tym jaskra normalnego ciśnienia (ok. 30% przypadków jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączenia),
- jaskra pierwotna z zamykającym się kątem przesączenia,
- jaskra wtórna,
- jaskra wrodzona.

Etiologia jaskry pierwotnej, ciągle dokładnie nie wyjaśniona, wskazuje na neurodegeneracyjny charakter choroby, z obumieraniem komórek zwojowych siatkówki. Za jedną z głównych przyczyn jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego uważane jest obecnie przewlekłe niedokrwienie, np. naczyniopochodne lub powstałe wskutek wysokiego ciśnienia w oku. Wysokie ciśnienie śródgałkowe może także dodatkowo mechanicznie uszkadzać włókna nerwu wzrokowego. Proces uszkodzenia jaskrowego w nerwie wzrokowym niejednokrotnie postępuje nadal, mimo wyraźnego obniżenia ciśnienia śródgałkowego poprzez farmakoterapię czy zabieg chirurgiczny.

Z szacunków epidemiologicznych Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Jaskry wynika, że w Polsce na jaskrę choruje ok. 800 tys. osób, z czego ok. 25% znajduje się pod opieką specjalistyczną. Wg NFZ w 2010 r. w Polsce na jaskrę chorowało ok. 500 tys. osób, z czego ok. 73 tys. a jaskrę otwartego kąta przesączenia. Wg szacunkowych danych Polskiego Związku Niewidomych, ok. 18–20% niewidomych w Polsce straciło wzrok z powodu jaskry. Jaskra pojawia się u ok. 2% ludzi po 30. r.ż.; wraz z wiekiem jej częstość wzrasta: wśród osób 60–70-letnich na jaskrę choruje 5–7%, wśród 80-latków nawet do 10%.

Obecna standardowa terapia²

Ze względu na nie do końca jasny patomechanizm neuropatii, leczenie jaskry wymaga indywidualnego postępowania terapeutycznego, opartego zawsze na ocenie czynników ryzyka oraz domniemanym patomechanizmie schorzenia. Teoretycznie istnieją 3 równoległe strategie leczenia neuropatii jaskrowej:

1. obniżenie i stabilizacja ciśnienia śródgałkowego,
2. poprawa i stabilizacja przepływu ocznego,
3. neuroprotekcja – ochrona komórek nerwowych siatkówki przed mechanizmami uszkadzającymi.

W olbrzymiej większości przypadków leczenie jaskry polega na obniżeniu ciśnienia śródgałkowego – nawet gdy mamy do czynienia z jaskrą z niskim ciśnieniem śródgałkowym.

Do leczenia różnych postaci jaskry w ciągu ostatnich lat wprowadzono liczne nowe leki przeciwjaskrowe. Niektóre z tych leków ułatwiają odpływ cieczy wodnistej z oka poprzez kąt przesączenia, inne wpływają na odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, jeszcze inne na produkcję cieczy wodnistej. W użyciu pozostaje obecnie 5 grup leków przeciwjaskrowych:

- parasympatykomimetyki,

- beta-adrenolityki,
- inhibitory anhidrazy węglanowej,
- adrenomimetyki,
- analogi prostaglandyn.

Proponowana terapia

Taflotan® (tafluprost) bez środka konserwującego – chlorku benzalkonium. Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny; kod ATC: S01EE05. Tafluprost jest fluorowanym analogiem prostaglandyny F2 α , wolnym kwasem, będącym czynnym biologicznie metabolitem tafluprostu, jest bardzo silnym wybiórczym agonistą ludzkiego receptora prostaglandynowego FP. Obniżanie ciśnienia śródgałkowego rozpoczyna się między 2 a 4 godziną po pierwszym podaniu, a najsilniejsze działanie występuje po około 12 godzinach od wkroplenia. Działanie utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Dawkowanie: zaleca się podawanie jednej kropli preparatu do worka spojówkowego chorego oka (oczu) raz na dobę wieczorem.

Wskazania rejestracyjne: obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania i nadciśnienia ocznego. W monoterapii u pacjentów, którzy:

- odnieśliby korzyści ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego,
- niewystarczająco reagują na leczenie pierwszego rzutu,
- nie tolerują lub nie mogą stosować leczenia pierwszego rzutu z uwagi na przeciwwskazania.

Może być stosowany jako leczenie wspomagające do terapii beta-adrenolitykami.

Taflotan® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Efektywność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono 4 RCT^{4,5} (w tym 2 nieopublikowane, jedno, stosunkowo duże licznie – n=533, było badaniem typu non-inferiority), Jadad 5/5, czas obserwacji: 28 dni, 6 tyg., 12 i 24 mies., porównanie z latanoprostem i timololem. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach było obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, co stanowi zastępczy punkt końcowy. Drugorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie jako $\geq 20\%$ / $\geq 30\%$ redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego. Choć analiza kliniczna dotyczyła „pacjentów, którzy nie tolerują konserwantu w lekach przeciwjaskrowych”, włączone badania odnoszą się do preparatów tafluprostu z konserwantem, a więc nie tych, których dotyczy oceniany wniosek.

Analiza kliniczna wykazała, że wynik leczenia tafluprostem 0,0015% (z konserwantem) nie jest gorszy od wyniku leczenia bądź latanoprostem 0,005% (z konserwantem), bądź timololem 0,5% (z konserwantem) w zakresie przyjętych punktów końcowych.

Odnalezione wytyczne kliniczne European Glaucoma Society z 2008 r. i NICE z 2009 r. rekomendują stosowanie preparatów bez konserwantu w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość lub alergię na substancje konserwujące w kroplach.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie bezpieczeństwa wykorzystano dodatkowo 5 opublikowanych badań^{6,7,8,9,10}, w tym jedno badanie obserwacyjne, 2 prospektywne badania epidemiologiczne w dużych populacjach, dwa krótkotrwałe RCT, z których jedno dotyczyło stosowania leku z konserwantem.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tafluprostem (z konserwantem) a latanoprostem (z konserwantem) w występowaniu działań niepożądanych ani różnic w liczbie pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu. W porównaniu bezpieczeństwa tafluprostu (z konserwantem) i timololu 0,5% (z konserwantem) istotna statystycznie różnica dotyczyła większego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych ogółem (w tym przekrwienia oka, swędzenia oka i przekrwienia spojówki) u leczonych tafluprostem.¹

Najczęściej opisywanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem było przekrwienie oka, które występowało u około 13% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych tafluprostu w Europie i USA. W większości przypadków przekrwienie oka miało charakter łagodny i było powodem przerwania leczenia średnio u 0,4% pacjentów biorących udział w badaniach kluczowych. Działaniem niepożądanym nie dotyczącym oka był często występujący ból głowy.³

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Dostarczona przez wnioskodawcę analiza koszty-użyteczność, z dożywotnim horyzontem czasowym, wykazała, że stosowanie tafluprostu jako terapii II linii u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, nietolerujących środka konserwującego „jest strategią droższą oraz bardziej skuteczną niż leczenie latanoprostem”. Jednak analiza kliniczna nie wykazała wyższości tafluprostu nad latanoprostem (RCT typu non-inferiority), a powyższy wniosek wyciągnięto, porównując działania niepożądane obu leków ocenione na podstawie niezaślepionego, nierandomizowanego badania obserwacyjnego z historyczną grupą kontrolną, trudno więc uznać oszacowane wartości liczbowe za wiarygodne.

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta. Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Taflotanu® w leczeniu jaskry otwartego kąta i nadciśnienia ocznego przyczyni się do wzrostu wydatków NFZ o ok. 1,3 mln zł w I roku refundacji oraz 2-4,2 mln zł w kolejnych latach. Roczne wydatki pacjenta zwiększą się natomiast o 1,8 mln zł w I roku refundacji oraz 2,7-5,3 mln zł w kolejnych latach. Analiza wrażliwości wykazała, iż danymi w największym stopniu wpływającymi na wynik analizy podstawowej są: wartość limitu refundacji preparatu Taflotan®, okres zużycia opakowania leku i liczba sprzedanych opakowań. Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Taflotanu® po uwzględnieniu zmian w limitach refundacyjnych spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. 1,03 mln zł w I roku refundacji oraz 1,55-3,27 mln zł w kolejnych latach.

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania tafluprostu, jako jedyne leku z grupy prostaglandyn dostępnego w postaci bez konserwantu, ze środków publicznych u chorych nietolerujących konserwantów: szkocką z 2009 r. i duńską z 2008 r.

Dodatkowe uwagi Rady

Ponieważ w przedstawionych badaniach tafluprost bez konserwantu nie jest bardziej skuteczny od innych analogów prostaglandyn stosowanych w jaskrze i ponieważ tafluprost bez konserwantu,

w porównaniu do innych produktów leczniczych stosowanych w jaskrze, wywołuje również często, a w niektórych badaniach nawet częściej, działania niepożądane, wpisanie produktu Taflotan® na wykaz leków refundowanych może mieć miejsce tylko w przypadku znacznego obniżenia ceny produktu.

Piśmiennictwo:

1. Raport „Taflotan® [tafluprost] w leczeniu nadciśnienia ocznego oraz jaskry z otwartym kątem przesączania. Ocena raportu ws. oceny leku. Warszawa, marzec 2011” nr AOTM-OT-0406.
2. Czechowicz-Janicka K. Strategia leczenia jaskry. Przewodnik lekarza 2005;8:31-36.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Taflotan®
4. Traverso CE, Ropo A, Papadia M, Uusitalo H. A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of tafluprost compared with latanoprost, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2010;26:(1):97-104.
5. Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmologica* 2010;88:12-19.
6. Egorov E, Ropo A. Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma, *European Journal of Ophthalmology*, 2009;19(2):214-222.
7. Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, Liinamaa MJ, Richter U, Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis, *Acta Ophthalmol.* 2008;86:S242:14–19.
8. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, et al. Benefits of switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation. *Acta Ophthalmologica* 2010;88:329–336.
9. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:341–349.
10. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418–423.