



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (BRINZOLAMIDUM + BRIMONIDINUM)

INDICAȚIE: SCĂDEREA PRESIUNII INTRAOCULARE (PIO) CRESCUTE, LA PACIENȚI ADULȚI CU GLAUCOM CU UNGHI DESCHIS SAU HIPERTENSIUNE OCULARĂ, LA CARE MONOTERAPIA NU ASIGURĂ O REDUCERE SUFICIENTĂ A PIO

Data depunerii dosarului

30.03.2017

Numărul dosarului

23800

PUNCTAJ: 55





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Combinații (Brinzolamidum + Brimonidinum)
1.2. DC: Simbrinza 10 mg/ml + 2 mg/ml picături oftalmice, suspensie
1.3 Cod ATC: S01EC54
1.4 Data eliberării APP: EU/1/14/933/001
1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Marea Britanie
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	picături oftalmice, suspensie
Concentrația	10 mg/ml + 2 mg/ml
Calea de administrare	intraocular
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon din polietilena de joasă densitate (PEJD) rotund, opac, cu capacitate de 8ml cu varful picurator din PEJD și capac alb cu filet din polipropilena (Drop-Tainer) x 5ml suspensie

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	65,89 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	65,89 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Simbrinza 10 mg/ml + 2 mg/ml [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durată medie a tratamentului
Scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute, la pacienți adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, la care monoterapia nu asigură o reducere suficientă a PIO	Doza recomandată este de o picătură de Simbrinza în ochiul(ochii) afectat(ți), de două ori pe zi.	Deși nu a fost studiată durata efectului Simbrinza de scădere a PIO, efectul brinzolamidei de scădere a PIO se preconizează că durează 5-7 zile. Efectul de scădere a PIO al brimonidinei poate fi de durată mai lungă.

Grupe speciale de pacienți :

Insuficiență hepatică sau renală: Simbrinza nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică, prin urmare, se recomandă prudență la această categorie de pacienți. Simbrinza nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min) sau la pacienți cu acidoză hipercloremică. Deoarece brinzolamida, un component al Simbrinza și metabolitul acesteia sunt excretate predominant pe cale renală, Simbrinza este contraindicat la acești pacienți.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Simbrinza la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Simbrinza nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți. Simbrinza nu trebuie utilizat la nou-născuți și sugari cu vârsta sub 2 ani, din cauza preocupărilor privind siguranța.



EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS: Evaluarea medicamentului Simbrinza cu indicația de „scădere a presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienți adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, la care monoterapia nu asigură o reducere suficientă a PIO,, a fost publicată la data de 25 februarie 2015 pe site-ul autorității franceze de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale [2]. Simbrinza reprezintă prima combinație dintre o anhidrază carbonică și un agonist alfa 2 adrenergic și este singura combinație antiglaucomatoasă care nu conține un beta blocant.

Necesitatea terapeutică

Glaucomul este o afecțiune severă care poate determina cecitate. Tratatamentul glaucomului presupune în principal reducerea hipertensiunii oculare. Pentru această afecțiune, în cele mai multe cazuri, pacientul trebuie să urmeze tratament întreaga viață. Odată inițiată terapia antiglaucomatoasă nu se recomandă a fi întreruptă brusc. Alegerea acesteia se bazează în principal pe contraindicațiile existente și reacțiile adverse raportate pentru fiecare clasă terapeutică.

Medicamentele utilizate pentru tratarea glaucomului sunt disponibile sub formă locală sau generală și au mecanisme de acțiune diferite:

- *scăderea secreției umorii apoase:*

- ✓ beta blocante,
- ✓ agoniști alfa 2 adrenergici,
- ✓ inhibitorii anhidrazei carbonice.

- *creșterea eliminării umorii apoase:*

- ✓ adrenalina și compuși adrenergici,
- ✓ miotice și parasimpatomimetice,
- ✓ analogi de prostaglandine.

Monoterapia cu beta blocante sau analogi de prostaglandine reprezintă prima linie terapeutică. Asocierile medicamentoase sunt permise, însă nu se recomandă asocierea a peste 3 medicamente hipotonizante oculare. Beta blocantele pot fi asociate cu analogii de prostaglandine numai în cazul în care monoterapia de primă linie cu unul sau cu celălalt medicament s-a dovedit a fi fie ineficace fie nu a prezentat o eficacitate optimă.

Existența contraindicațiilor la beta blocante și la analogii de prostaglandine, determină utilizarea ca primă linie terapeutică a altor clase de medicamente hipotonizante oculare, administrate în monoterapie.

Unele medicamente sunt recomandate pentru utilizare limitată în tratarea glaucomului, ca de exemplu, acetazolamida, un inhibitor al anhidrazei carbonice cu administrare sistemică, care determină efecte adverse frecvente și invalidante (acidoză metabolică, hipokaliemie, litiază renală).

O problemă importantă în alegerea terapiei antiglaucomatoase este reprezentată de prezența conservanților în soluțiile oftalmice. Datorită utilizării cronice conservanților pot induce efecte adverse inflamatorii conjunctivale și efecte toxice la nivelul suprafeței oculare. În prezent, sunt disponibile puține medicamente antiglaucomatoase fără conservanți.

În anul 2009 Agenția Europeană a Medicamentului a recomandat și încurajat dezvoltarea preparatelor oftalmice, fără conservanți, în special pentru pacienții care prezentau intoleranță la conservanți, pentru populația pediatrică și pentru cei care aveau nevoie de tratament pe termen lung.



În ghidul publicat în 2014 de către Societatea Europeană pentru tratarea glaucomului a fost recomandată utilizarea de preferință a preparatelor oftalmice fără conservați.

O altă opțiune terapeutică a glaucomului o reprezintă chirurgia oculară. Aceasta este recomandată în cazul eșecului la terapia medicamentoasă, sau pentru pacienții care prezintă glaucom în stadiu avansat de evoluție.

Alternative terapeutice medicamentoase relevante în practica clinică din Franța

- agoniști alfa 2 adrenergici în monoterapie sau în combinație cu un beta blocant
 - ✓ brimonidină (ALPHAGAN 0,2%)
 - ✓ combinația dintre brimonidină și timolol (COMBIGAN)
- inhibitorii anhidrazei carbonice în monoterapie sau în combinație cu un beta blocant
 - ✓ brinzolamidă (AZOPT 10mg/ml)
 - ✓ combinația dintre brinzolamidă și timolol (AZARGA 10mg/ml+5 mg/ml)
 - ✓ dorzolamidă (TRUSOPT 20mg/ml)
 - ✓ combinația dintre dorzolamidă și timolol (COSOPT 20mg/5mg/ml)
- parasimpatomimetice în asociere cu un beta blocant
 - ✓ combinația dintre pilocarpină și carteolol (CARPILO)
 - ✓ combinația dintre pilocarpină și timolol (PILOBLOQ)
- analogi de prostaglandine în monoterapie sau în combinație cu un beta blocant
 - ✓ bimatoprost (LUMIGAN 0,1mg/ml; LUMIGAN 0,3mg/ml)
 - ✓ combinația dintre bimatoprost și timolol (DUOTRAV 40μg/ml și 5 mg/ml)
 - ✓ latanoprost (MONOPROST 50 μg/ml; XALATAN 0,005%)
 - ✓ combinația dintre latanoprost și timolol (XALACOM)
 - ✓ tafluprost (SAFLUTAN 15μg/ml)
 - ✓ travoprost (TRAVATAN 40μg/ml)
 - ✓ combinația dintre travoprost și timolol (GANFORT 300 μg/ml+5 mg/ml).

Având în vedere posibilitățile terapeutice existente în 2014 (la data finalizării raportului), experții francezi au apreciat că pentru Simbrinza, cel mai potrivit comparator este reprezentat de asocierea dintre brinzolamidă (AZOPT) și brimonidină (ALPHAGAN).

Analiza datelor disponibile

Eficacitatea: au fost analizate rezultatele provenite din 2 studii clinice.

❖ Studiul clinic cu protocol C-10-040

Obiectivul studiului: superioritatea în reducerea presiunii intraoculare determinată de combinația dintre brinzolamidă 10mg/ml și brimonidină 2mg/ml versus monoterapia cu brinzolamidă 10mg/ml și versus monoterapia cu brimonidină 2mg/ml, la pacienții cu glaucom cu unghi deschis sau cu hipertonie oculară

Metodă: studiu clinic de superioritate, cu brațe de control active, randomizat, dublu-orb, cu durată de 6 luni



Populația studiată: - vârstă ≥ 18 ani

- diagnostic de glaucom cu unghi deschis sau hipertonie oculară, afecțiune insuficient controlată cu monoterapie sau pretrată cu multiple medicamente pentru reducerea presiunii intraoculare
- valoarea medie a presiunii intraoculare (la unul sau ambii ochi) determinată la 9 ore: ≥ 24 mmHg dar ≤ 36 mmHg, persistentă la 2 vizite consecutive efectuate în vederea stabilirii eligibilității pentru includerea în studiu, după întreruperea administrării medicamentelor utilizate în prealabil pentru afecțiunea oculară
- valoarea medie a presiunii intraoculare (la unul sau ambii ochi) determinată la 11 de ore: ≥ 21 mmHg dar ≤ 36 mmHg, persistentă la 2 vizite consecutive efectuate în vederea stabilirii eligibilității pentru includerea în studiu, după întreruperea administrării medicamentelor utilizate în prealabil pentru afecțiunea oculară
- valoarea presiunii intraoculare indiferent dacă este afectat un ochi sau amândoi, nu trebuie să depășească 36 mmHg.

Grupuri de tratament: - combinația dintre brinzolamidă 10 mg/ml și brimonidină 2mg/ml

- brinzolamidă 10 mg/ml
- brimonidină 2mg/ml

Administrarea tratamentelor: 1 picătură de 2X/zi, în ambii ochi (la orele 9:00 și 21:00)

Criteriile principale de evaluare: variația diurnă a mediane presiunii intraoculare după 3 luni de tratament (determinată la 9 ore, 11 ore și 16 ore) raportată la valoarea obținută inițial

Criteriile secundare de evaluare: variația presiunii medii intraoculare diurne la 6 luni (determinată la 9 ore, 11 ore și 16 ore) raportată la valoarea obținută inițial

Estimarea numărului de participanți la studiu: s-a considerat necesară participarea unui nr. de 143 de pacienți per grup care să corespundă criteriilor de includere în studiu, pentru a exista o diferență de 1,5 mmHg între două grupuri astfel încât să fie asigurată o putere a testului statistic de 90% și un risc α de 5%; a fost planificată includerea unui nr. minim de 175 pacienți per grup astfel încât să fie un număr suficient de pacienți evaluabili.

Rezultate:

- au fost randomizați un nr. de 560 pacienți, dintre care 193 au fost repartizați pentru a primi combinația dintre brinzolamidă 10 mg/ml și brimonidină 2mg/ml, 192 pentru a primi tratament cu brinzolamidă și 175 pentru a primi brimonidină
- dintre cei 560 de pacienți randomizați, 559 au fost considerați ca aparținând populației aflate în intenție de tratament
- caracteristicile pacienților au fost omogene între grupurile de tratament
- vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 64,3 ani, femeile reprezentând 55,3% din total
- majoritatea pacienților prezentau ambii ochi de culoare maro (60,3%)
- 75,3% dintre pacienți au fost diagnosticați cu glaucom cu unghi deschis
- mediana presiunii intraoculare determinată la includerea în studiu a fost de 26 mmHg

Variația diurnă a mediane presiunii intraoculare (la 9 ore, 11 ore și 16 ore) măsurată după 3 luni de tratament și raportată la valoarea obținută inițial

La 3 luni, variația mediană a presiunii intraoculare a fost foarte importantă ($p < 0,0001$) în grupul care a primit combinația dintre brinzolamidă și brimonidină ($-7,9 \pm 0,22$ mmHg), comparativ cu valorile obținute în grupurile tratate cu monoterapia cu brinzolamidă ($-6,5 \pm 0,23$ mmHg) și cu monoterapia cu brimonidină ($-6,4 \pm 0,24$ mmHg), rezultând o diferență de 1,4 și 1,5 mmHg în valoare absolută.



Singura diferență clinic semnificativă a fost între grupul care a primit combinația dintre brinzolamidă și brimonidină și grupul tratat cu brimonidină ($\geq 1,5$ mmHg).

Variația diurnă a mediei presiunii intraoculare (la 9 ore, 11 ore și 16 ore) măsurată după 6 luni de tratament și raportată la valoarea obținută inițial

La 6 luni, variația mediană a presiunii intraoculare a rămas foarte importantă ($p < 0,0001$) în grupul care a primit combinația dintre brinzolamidă și brimonidină ($-7, \pm 0,23$ mmHg), comparativ cu valorile obținute în grupurile tratate cu monoterapia cu brinzolamidă ($-6,7 \pm 0,23$ mmHg) și monoterapia cu brimonidină ($-6,4 \pm 0,24$ mmHg), rezultând o diferență de 1,1 și 1,4 mmHg în valoare absolută.

Diferențele obținute între grupurile de tratament nu au fost semnificative clinic.

❖ **Studiul clinic cu protocol C-10-041**

Obiectivul studiului: non-inferioritatea în ceea ce privește reducerea presiunii intraoculare determinată de combinația dintre brinzolamidă 10mg/ml și brimonidină 2mg/ml versus asocierea dintre brinzolamidă 10mg/ml și brimonidină 2mg/ml, la pacienții cu glaucom cu unghi deschis sau cu hipertonie oculară

Metodă: studiu clinic de non-inferioritate, cu braț de control activ, randomizat, dublu-orb, cu durata de 6 luni

Populația studiată: - vârstă ≥ 18 ani

- diagnostic de glaucom cu unghi deschis sau hipertonie oculară, afecțiune insuficient controlată cu monoterapie sau pretrată cu multiple medicamente pentru reducerea presiunii intraoculare

- valoarea medie a presiunii intraoculare (la unul sau ambii ochi) determinată la 9 ore: ≥ 24 mmHg dar ≤ 36 mmHg, persistentă la 2 vizite consecutive efectuate în vederea stabilirii eligibilității pentru includerea în studiu, după întreruperea administrării medicamentelor utilizate în prealabil pentru afecțiunea oculară

Grupuri de tratament: - combinația dintre brinzolamidă 10 mg/ml și brimonidină 2mg/ml administrată de 2X/zi, câte o picătură în fiecare ochi (la ora 9 și la ora 21)

- asocierea dintre brinzolamidă 10 mg/ml și brimonidină 2mg/ml, administrată în ambii ochi de 2X/zi (la orele 9 și 21), lăsând un interval de 10 minute între administrarea picăturilor

Criteriile principale de evaluare: variația presiunii medii intraoculare diurne la 3 luni (determinată la 9 ore și la +2 ore) raportată la valoarea obținută inițial

Criteriile secundare de evaluare: variația presiunii medii intraoculare diurne la 6 luni (determinată la 9 ore și la +2 ore) raportată la valoarea obținută inițial

Estimarea numărului de participanți la studiu: s-a considerat necesară participarea unui nr. de 340 de pacienți per grup pentru a fi efectuată analiza principală, studiul fiind proiectat pentru a fi asigurată o putere a testului statistic de 90% și o valoare a intervalului de încredere de 95% pentru diferența dintre grupurile de tratament stabilită după 3 luni de tratament, de $\pm 1,5$ mmHg; această estimare s-a bazat pe ipoteza existenței unei deviații standard pentru mediana presiunii intraoculare de 3,5 mmHg și a unui risc α de 5%; s-a planificat includerea unui nr. minim de 410 pacienți per grup pentru a avea un număr suficient de pacienți evaluabili.

Analiza statistică: analiza de non-inferioritate asupra criteriului principal de evaluare;

- s-a apreciat că non-inferioritatea este atinsă dacă limita superioară a intervalului de încredere de 95% a diferenței dintre cele două tratamente (combinația dintre brinzolamidă și brimonidină versus asocierea dintre brinzolamidă și brimonidină) ar fi inferioară valorii prag de 1,5 mmHg.



Rezultate:

- au fost randomizați un nr. de 890 pacienți, dintre care 451 au fost repartizați pentru a primi combinația dintre brinzolamidă 10 mg/ml și brimonidină 2mg/ml, iar 439 au fost repartizați pentru a fi tratați cu asocierea dintre cele două medicamente
- dintre cei 890 de pacienți randomizați, 874 au fost considerați ca aparținând populației aflate în intenție de tratament, iar 831 au fost considerați ca aparținând populației per protocol
- caracteristicile pacienților au fost omogene între grupurile de tratament, indiferent de tipul populației în care au fost încadrați
- în populația per protocol, mediana vârstei pacienților a fost 63,3 ani, femeile reprezentând 56,1% din total
- majoritatea pacienților prezentau ambii ochi de culoare maro (64,6%)
- 75,9% dintre pacienți au fost diagnosticați cu glacom cu unghi deschis
- la includere, 71,1% dintre pacienți prezentau valori a presiunilor intraoculare cuprinse în intervalul 24-27 mmHg, iar 28,95 dintre pacienți aveau valori ale presiunilor intraoculare cuprinse în intervalul 28-36 mmHg

Variația diurnă a mediane presiunii intraoculare (la 9 ore, +2 ore) măsurată după 3 luni de tratament și raportată la valoarea obținută inițial

La 3 luni, variația mediană a presiunii intraoculare a fost de $-8,5 \pm 0,16$ mmHg în grupul care a primit combinația dintre brinzolamidă și brimonidină și de $-8,3 \pm 0,16$ în grupul tratat cu asocierea dintre brinzolamidă și brimonidină, rezultând o diferență de -0.1 mmHg și un interval de încredere de 95% [-0,5; 0,2]. Limita superioară a intervalului de încredere de 95% corespunzătoare diferenței dintre tratamentele administrate a fost inferioară valorii prag de non-inferioritate (+1,5 mmHg) predefinite. Prin urmare, combinația dintre brinzolamidă și brimonidină s-a dovedit a fi non-inferioară asocierii dintre brinzolamidă și brimonidină.

Variația diurnă a mediane presiunii intraoculare (la 9 ore, +2 ore) măsurată după 6 luni de tratament raportată la valoarea obținută inițial

La 6 luni, variația mediană a presiunii intraoculare a fost de $-8,1 \pm 0,16$ mmHg în grupul care a primit combinația dintre brinzolamidă și brimonidină și de $-8,2 \pm 0,16$ mmHg în grupul tratat cu asocierea dintre brinzolamidă și brimonidină.

Toleranța și evenimentele adverse: au fost analizate datele din RCP Simbrinza

În studiile clinice în care medicamentul Simbrinza a fost administrat de două ori pe zi, cele mai frecvente evenimente adverse au fost: hiperemie oculară, reacții oculare de tip alergic care au survenit la aproximativ 6-7% dintre pacienți și disgeuzie raportată de aproximativ 3% dintre pacienți. Profilul de siguranță pentru Simbrinza a fost similar profilelor de siguranță a componentelor sale (brinzolamidă 10 mg/ml și brimonidină 2 mg/ml).

Evenimente adverse legate de brinzolamidă

Aceleași tipuri de evenimente adverse care au fost atribuite inhibitorilor anhidrazei carbonice cu administrare orală au fost observate la cei cu administrare topică.

Evenimentele adverse gastro-intestinale care au determinat afectarea hematologică, renală, a sistemului nervos și metabolică au fost în general asociate cu inhibitorii anhidrazei carbonice cu administrare sistemică. Apariția unor



evenimente grave sau de hipersensibilitate au impus întreruperea tratamentului. Tulburările ale echilibrului acido-bazic au fost cauzate și de inhibitorii anhidrazei carbonice cu administrare orală.

Boala renală severă reprezintă o contraindicație de administrare a acestor medicamente. La pacienții cu risc de a dezvolta boala renală s-a recomandat utilizarea cu precauție.

Evenimente adverse legate de brimonidină

Evenimentele adverse frecvent asociate cu acest brimonidina au fost: dezvoltarea de reacții de tip alergic ocular, fatigabilitate și/sau somnolență și xerostomie.

Utilizarea brimonidinei a fost asociată cu scăderi mici ale tensiunii arteriale.

Unii pacienți care au primit Simbrinza au prezentat scăderi tensionale similare cu cele observate în cazul administrării brimonidinei în monoterapie. S-a recomandat precauție în timpul administrării concomitente de Simbrinza și antihipertensive și/sau glicozide cardiace, dar și în cazul administrării Simbrinza la pacienții cu boală severă sau instabilă cardiacă, necontrolată medicamentos.

Precauție în administrarea Simbrinzei s-a recomandat și pentru pacienții cu depresie, insuficiență cerebrală sau coronariană, fenomenul Raynaud, hipotensiune arterială ortostatică sau trombangita obliterantă.

În cazul insuficienței hepatice, Simbrinza se recomandă a fi utilizat cu precauție, medicamentul nefiind studiat la această categorie de pacienți.

Concluzii ale Comisiei de Transparență

Beneficiul terapeutic pentru combinația (brinzolamidă + brimonidină) indicată pentru „scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute, la pacienți adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, la care monoterapia nu asigură o reducere suficientă a PIO,, este **important**.

Comparativ cu asocierea dintre brinzolamidă și brimonidină, combinația (brinzolamidă + brimonidină) **nu prezintă niciun beneficiu terapeutic adițional (ASMR V)**.

Combinația (Brinzolamidum + Brimonidinum) reprezintă un tratament de linia a doua pentru pacienții care prezintă o reducere insuficientă a presiunii intraoculare sub monoterapie cu brinzolamidă sau cu brimonidină și reprezintă o terapie substitutivă pentru tratamentul asociat cu cele două medicamente.

Nivelul de rambursare propus pentru Simbrinza a fost de 65%.

2.2. NICE/ SMC

NICE: Raportul de evaluare în vederea rambursării combinației dintre brinzolamidum și brimonidinum utilizată ca terapie pentru scăderea presiunii intraoculare crescute la pacienți adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, nu este publicat pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Anglia, la data întocmirii acestei evaluări.



Menționăm că solicitantul din România a depus un raport publicat de institutul englez care cuprinde o serie de informații privind eficacitatea și siguranța medicamentului, utile pentru practica medicală din Regatul Unit, dar această evaluare nu a fost efectuată în vederea rambursării medicamentului prin sistemul asigurărilor sociale.

SMC: Consorțiul Scoțian al Medicamentului a publicat pe site-ul oficial la data de 10 noiembrie 2014, avizul de rambursare a medicamentului Simbrinza cu indicația de administrare precizată în RCP (avizul cu nr. 991/14). Raportul care a stat la baza avizului de rambursare nu a fost publicat [3].

2.3. IQWIG/GB-A: Intituțiile germane pentru evaluarea tehnologiilor medicale nu au publicat pe site-urile oficiale rapoartele de evaluare pentru medicamentul Simbrinza.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarației Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață, medicamentul cu DCI Combinații (Brimonidinum + Brinzolamidum) este rambursat în 21 state membre ale Uniunii Europene pentru a fi administrat în indicația menționată la punctul 1.9. Acestea sunt: Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Franța, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

Solicitantul nu a precizat care este nivelul de rambursare a medicamentului în statele membre ale Uniunii Europene amintite.

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL PENTRU GLAUCOM

Glaucomul reprezintă cea de-a doua cauză de cecitate în Europa și în întreaga lume, conform ghidului Societății Europene de glaucom ediția a IV-a, publicat în 2014. Această afecțiune oculară este cea mai frecventă cauză de orbire ireversibilă.

Terapia glaucomului are ca scop reducerea presiunii intraoculare, încetinind rata de deterioare a câmpului vizual. Este de preferat terapia medicamentoasă, dar există situații în care se impune abordarea chirurgicală a acestei afecțiuni.

Terapia medicamentoasă se recomandă a fi inițiată cu un singur medicament. Rezultatele studiilor efectuate au relevat că cea mai mare rată de reducere a presiunii intraoculare se obține cu prostaglandine, apoi cu beta blocante neselective, agoniști alfa adrenergici, beta-blocante selective și inhibitorii de anhidrază carbonică cu administrare topică. S-a observat că efectul terapeutic medicamentos este direct proporțional cu valoarea presiunii intraoculare inițiale (de la debutul tratamentului).

În cazul în care medicamentul administrat prezintă o eficacitate scăzută sau medicamentul nu este tolerat, se recomandă schimbarea monoterapiei. Este preferată monoterapia în locul asocierilor medicamentoase.

Există și situații în care monoterapia de primă linie este bine tolerată și determină scăderea eficace a presiunii intraoculare, dar fără a fi atins nivelul optim terapeutic. Pentru astfel de cazuri trebuie luată în considerare asocierea cu un alt medicament, din altă clasă, astfel încât unul dintre medicamente să acționeze prin scăderea secreției umorii apoase, iar celălalt prin creșterea eliminării umorii apoase. În astfel de cazuri, dacă sunt disponibile combinații de 2 medicamente acestea sunt de preferat în locul asocierii dintre ele, în special pentru creșterea aderenței la tratament.



Medicamentele recomandate ca primă linie terapeutică sunt:

- **analogii de prostaglandină**
 1. Latanoprost 0,005%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 25-35%*
 2. Tafluprost 0,0015%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 25-35%*
 3. Travoprost 0,003%-0,004%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 25-35%*
- **prostamide**
 1. Bimatoprost 0,03% și 0,01%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 25-35%*
- **beta blocante neselective**
 1. Timolol 0,10,25-0,5%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 20-25%*
 2. Levobunolol 0,25% -*determină o reducere a presiunii intraoculare de 20-25%*
 3. Metipranolol 0,1-0,3% -*determină o reducere a presiunii intraoculare de 20-25%*
 4. Carteolol 0,5-2%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 20-25%*
 5. Befunolol 0,5%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 20-25%*
- **beta 1 blocante**
 1. Betaxolol 0,5%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de $\pm$ 20%*
- **inhibitori topici ai anhidrazei carbonice**
 1. Brinzolamidă 1%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 20%*
 2. Dorzolamidă 2%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 20%*
- **inhibitori sistemici ai anhidrazei carbonice**
 1. Acetazolamidă- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 30-40%*
 2. Methozolamidă- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 30-40%*
 3. Dichlorphenamidă- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 30-40%*
- **agoniști alfa 2 adrenergici**
 1. Apraclonidine 0,5-1%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 25-35%,*
 2. Brimonidine 0,2%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 18-25%,*
 3. Clonidină 0,125-0,5% - *determină o reducere a presiunii intraoculare de 18-25%*

Medicamentele recomandate ca a doua linie terapeutică sunt:

- **agoniști adrenergici neselectivi**
 1. Epinefrină 0,25-2%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 15-20%*
 2. Dipivefrin 0,1%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 15-20%*
- **parasimpatomimetice**
 1. cu acțiune directă: Pilocarpină 0,5-4%, Carbachol 0,75-3%- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 20-25%;*
 2. cu acțiune indirectă: Bromură de demecarium 0,125-0,25%, Iodură de ecothiophate 0,03%, Disopropil fluorofosfat 0,025%-0,1% - *determină o reducere a presiunii intraoculare de 15-25%*
- **osmotice**
 1. orale: glicerol, isosorbid, alcool- *determină o reducere a presiunii intraoculare de 15-20%;*
 2. iv: manitol, uree: - *determină o reducere a presiunii intraoculare de 15-30%.*



4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

La data întocmirii acestui raport, în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată în octombrie 2018, sunt listate următoarele medicamente antiglaucomatoase:

1. Dorzolamidum
2. Brinzolamidum
3. Timololum
4. Betaxololum
5. Carteololum
6. Latanoprostum
7. Bimatoprostum
8. Travoprostum
9. Combinația (Bimatoprostum+Timololum)
10. Combinația (Dorzolamidum+Timololum)
11. Combinația (Latanoprostum+ Timololum)
12. Combinația (Travoprostum+ Timololum)
13. Combinații (Brinzolamidum+Timololum).

Comparatorul propus de solicitant a fost medicamentul cu DCI Combinații (Bimatoprostum + Timololum), corespunzător denumirii comerciale Ganfort.

Indicația terapeutică din RCP Ganfort este următoarea: „*Reducerea tensiunii intraoculare (TIO) la pacienții adulți cu glaucom cu unghi deschis sau cu hipertensiune oculară care nu răspund suficient la beta-blocante sau la analogi de prostaglandină cu administrare topică*„.

Reiterăm că indicația prevăzută în RCP Simbrinza este: „*Scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute, la pacienți adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, la care monoterapia nu asigură o reducere suficientă a PIO*„. Precizăm că medicamentul Simbrinza este recomandat pentru situațiile în care monoterapia cu brinzolamidă (inhibitor al anhidrazei carbonice) sau cu brimonidină (agonist alfa 2 adrenergic) nu a prezentat o eficacitate optimă.

Prin urmare cele două indicații nu sunt similare. În consecință, medicamentul ales de către solicitant nu respectă definiția comparatorului prevăzută în O.M.S 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm totodată că niciunul dintre medicamentele compensate nu corespunde definiției comparatorului prevăzută în legislația amintită.



5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1. HAS – a publicat raportul de evaluare cu beneficiu terapeutic important	15	55
1.2. NICE– nu a publicat raportul de evaluare SMC –a publicat avizul favorabil rambursării	15	
1.3. IQWiG–nu a publicat raportul de evaluare GB-A – nu a publicat raportul de evaluare	0	
2. Statutul de compensare al medicamentului în statele membre ale UE -21 state	25	0
3. Costurile terapiei	0	

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Combinații (Brinzolamidum + Brimonidinum)** întrunește **punctajul de neincludere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml picături oftalmice, suspensie, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003698/WC500170361.pdf, accesat în iulie 2017
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml, collyre en suspension, *Avis 3 décembre* 2014, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13834_SIMBRINZA_Ins_avis2_CT13834.pdf, accesat în iulie 2017
3. Scottish Medicines Consortium, brinzolamide 10mg/mL and brimonidine tartrate 2mg/mL eye drops, suspension (Simbrinza®) (No: 991/14), https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/brinzolamide-brimonidine_Simbrinza_Abbreviated_FINAL_Aug_2014_for_website.pdf accesat în iulie 2017
4. Anders Heijl et al., Terminology and Guidelines for Glaucoma, European Glaucoma Society, 2014

DETM

Dr. Cristiana Suci Livadaros