



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

TAFLUPROSTUM

INDICAȚII:

Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și la pacienții cu hipertensiune oculară:

- ca monoterapie la pacienții care prezintă beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți, nu răspund suficient la tratamentul de primă linie și/sau prezintă intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie,
- ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante

Data depunerii dosarului

03.08.2017

Număr dosar

29652

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TAFLUPROSTUM

1.2. DC: SAFLUTAN 15 micrograme/ml

1.3 Cod ATC: S01EE05

1.4. Data eliberării APP: 30.10.2015

1.5. Deținătorul de APP: SANTEN OY- FINLANDA

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Picături oftalmice, soluție
Concentrație	15 mcg/ml
Calea de administrare	Intraoculară
Mărimea ambalajului	Cutie x 3 pungi din Al/PE-hârtie x 10 fiole unidoză din PEJD x 0,3 ml picături oftalmice

1.8. Preț (Lei) publicat în CaNaMed ediția martie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	64,53 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2,15 lei/fiolă

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Saflutan 15 mcg/ml [1]

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și la pacienții cu hipertensiune oculară: <ul style="list-style-type: none">ca monoterapie la pacienții:<ul style="list-style-type: none">care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți,care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie,care prezintă intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie,ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante. Saflutan este indicat la adulți cu vârsta ≥ 18 ani.	Doza recomandată este o picătură de Saflutan în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afecțați), o dată pe zi, seara. Frecvența administrării nu trebuie să depășească o dată pe zi, deoarece administrarea mai frecventă poate reduce efectul de scădere a tensiunii intraoculare. Medicament de unică folosință; o fiolă este suficientă pentru tratamentul ambilor ochi.	Tratament cronic

Doza medie zilnică nu a fost publicată pe site-ul WHO/ATC.

Pacienții vârstnici - nu este necesară modificarea dozei.

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea medicamentului tafluprost la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite din lipsa datelor disponibile.

Insuficiență renală/hepatică -nu a fost studiată utilizarea tafluprost la pacienții cu insuficiență renală/hepatică, de aceea se recomandă precauție în utilizarea la acești pacienți.



2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Tafluprostum, utilizat pentru *scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și la pacienții cu hipertensiune oculară*:

- *ca monoterapie, dacă:*
 - *utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți nu prezintă beneficii,*
 - *răspunsul la tratamentul de primă linie este insuficient,*
 - *se constată intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie,*
- *ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante, a fost evaluat de autoritățile competente franceze în vederea stabilirii statutului de rambursare [2].*

Medicamente din aceeași clasă terapeutică cu Tafluprostum

În raportul HAS se precizează că nu există alți analogi de prostaglandine a căror formulă să nu conțină conservanți, care să fie condiționați în ambalaje uni-doză și să prezinte aceeași indicație ca medicamentul tafluprostum. Din aceeași clasă terapeutică cu tafluprostum fac parte următoarele 3 medicamente utilizate pentru reducerea tensiunii intraoculare crescute la pacienții diagnosticați cu glaucom cu unghi deschis și hipertensiune oculară:

1. Bimatoprostum (Lumigan 0,1 mg/ml),
2. Travoprostum (Travatan 40 µg/ml),
3. Latanoprostum (Xalatan 0,005%).

Medicamente cu același obiectiv terapeutic cu al produsului Tafluprostum

- I. Beta-blocante utilizate ca monoterapie
 1. Betaxolol (Betoptic, Bentos)
 2. Carteolol (Carteol, Carteabac),
 3. Levobunolol (Betagan, Levobunolol Alcon),
 4. Timolol (Betanol, Digaol, Gaoptol, Nyogel, Ophthim, Timabac, Timocomod, Timolol Chauvain, Timoptol)
- II. Inhibitori ai anhidrazei carbonice
 1. Brinzolamid (Azopt),
 2. Dorzolamid (Trusopt)
- III. Alte medicamente
 1. Brimonidin (Alphagan, generice),
 2. Apraclonidin (Iodipine),
 3. Pilocarpin (Pilo, generice)
- IV. Asocieri de beta-blocante cu:
 - 1) Alfa-blocante – Brimonidin/Timolol (Combigan),
 - 2) Simpatomimetice – Pilocarpină/Carteol (Carpilo), Pilocarpină/Timolol (Pilobloq),



- 3) Analozi de prostaglandină – Bimatoprost/Timolol (Ganfort), Latanoprost/Timolol (Xalacom), Travoprost/Timolol (Duo trav),
- 4) Inhibitori al anhidrazei carbonice – Dorzolamid/Timolol (Cosopt), Brinzolamid/Timolol (Azarga).

Eficacitatea medicamentului Tafluprostum

Evaluarea eficacității tafluprostului s-a realizat în baza rezultatelor obținute din 3 studii clinice randomizate, cu design dublu-orb și comparatori activi sau placebo, pentru pacienți diagnosticați cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară:

- două studii au urmărit non-inferioritatea medicamentului tafluprost comparativ cu latanoprost (studiul 74458) și timolol (studiul 15-003),
- un studiu a comparat superioritatea asocierii timolol/tafluprost cu timolol/placebo (studiul 74460).

În cele 3 studii s-a utilizat o formulare pentru tafluprost care conține un conservant.

A fost realizat și un studiu de echivalență, de fază III (studiu 77550), pentru tafluprost formulat cu conservant versus tafluprost formulat fără conservant.

Studiul clinic 74458

S-a comparat non-inferioritatea medicamentului tafluprost comparativ cu latanoprost.

Metodă – s-au administrat tafluprost 0,0015% și latanoprost 0,005% pe o perioadă de cel puțin 24 de luni,

- doza a fost o picătură/zi la ora 20:00.

Criterii de includere a pacienților:

- vârsta ≥ 18 ani,
- hipertensiune intraoculară sau glaucom cu unghi deschis cu o tensiune intraoculară inițială (IOP) fără tratament, cuprinsă în intervalul 22 și 34 mmHg la cel puțin un ochi, la ora 8 dimineața după o perioadă de "spălare" și o vizualizare corectată cu un scor de acuitate de cel puțin +0,6 logMAR pentru fiecare ochi.

Obiectivul principal: scăderea tensiunii intraoculare diurne medii după 6 luni de tratament comparativ cu valoarea inițială, calculată prin analiza covarianței a măsurătorilor repetate (RM ANCOVA). S-a folosit cea mai mare valoare măsurată între cei doi ochi.

Non-inferioritatea a fost stabilită dacă limita superioară a intervalului de încredere a diferenței de reducere a IOP a fost sub 1,5 mmHg.

Rezultate

Analiza per protocol (PP) a fost efectuată pe 517 pacienți, 259 tratați cu tafluprost și 258 cu latanoprost.

Caracteristicile demografice, oculare și terapiile recomandate anterior pentru glaucom au fost similare, între cele două grupuri, la momentul înrolării pacienților în studiul clinic.

Diferența dintre reducerea medie a presiunii intraoculare diurne între cele două grupuri a fost de 1,29 mmHg, limita superioară pentru intervalul de încredere fiind de 1,69 în populația per protocol, pragul de non-inferioritate fiind stabilit la 1,5 mmHg. În consecință, **non-inferioritatea tafluprostului comparativ cu latanoprost nu a fost demonstrată.**



Studiul clinic 15-003

A fost evaluată non-inferioritatea medicamentului tafluprost comparativ cu timolol.

Metodă: tafluprost 0,0015% a fost comparat cu timolol 0,5% ambele fiind administrate pe o perioadă de 12 luni, în fiecare zi, câte o picătură în fiecare ochi la ora 20:00 pentru tafluprost, respectiv 8:00 și 20:00 pentru timolol.

Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani,
- hipertensiune intraoculară sau glaucom cu unghi deschis și o tensiune intraoculară inițială (PIO) fără tratament cuprinsă între 22 și 34 mmHg la cel puțin un ochi, măsurată la 8:00 dimineața după o perioadă de "spălare" și un scor de acuitate vizibil corectat cu cel puțin cu +0,6 logMAR (diferența dintre acuitatea vizuală AV preoperatorie și AV postoperatorie) pentru fiecare ochi.

Obiectivul primar: scăderea tensiunii intraoculare diurne medii, după 6 luni de tratament, comparativ cu valoarea inițială, calculată prin analiza covarianței măsurătorilor repetate (RM ANCOVA). A fost considerată cea mai mare valoare.

Non-inferioritatea a fost stabilită dacă limita superioară a intervalului de încredere pentru diferența valorii PIO a fost mai mică de 1,5 mmHg.

Rezultate

Populația per protocol (PP) a fost formată din 450 de pacienți, 264 în grupul tafluprost și 186 în grupul tratat cu timolol.

Reducerea medie a valorii tensiunii intraoculare, la 6 luni, comparativ cu valoarea inițială a fost de 6,58 mmHg în grupul tafluprost și 6,45 mmHg în grupul cu timolol, măsurat la ora 8:00.

Scăderea medie a tensiunii intraoculare diurne între cele două grupuri a fost de 0,19 mmHg, cu o limită superioară pentru intervalul de încredere de 0,30 și o valoare a pragului de non-inferioritate stabilită la 1,5 mmHg. În consecință, **non-inferioritatea tafluprostului comparativ cu timololul a fost demonstrată.**

Studiul clinic 74460

În acest studiu de superioritate a fost comparată asocierea tafluprost/timolol cu timolol/placebo.

Metodă: s-au administrat tafluprost 0,0015% și timolol 0,5%, respectiv timolol 0,5% și placebo, pe parcursul a 12 săptămâni. Fiecare schemă terapeutică a fost administrată zilnic în doze de o picătură în fiecare ochi la ora 20:00 pentru tafluprost respectiv la ora 8:00 și 20:00 pentru timolol.

Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani,
- hipertensiune intraoculară sau glaucom cu unghi deschis, naiv la tratamentul cu prostaglandine, cu valori ale tensiunii intraoculare inițiale cuprinse între 22 și 30 mmHg, determinate la fiecare ochi și cel puțin o măsurătoare diurnă efectuată la vizita inițială,
- scorul corectat al acuității vizuale a fost de cel puțin +0,6 logMAR pentru fiecare ochi după 4 săptămâni de tratament cu timolol.

Obiectivul primar: scăderea tensiunii intraoculare diurne medii după 6 săptămâni de tratament.

S-a folosit cea mai mare valoare măsurată între cei doi ochi.

S-a considerat că asocierea **medicamentelor și-a dovedit superioritatea** (limită superioară a intervalului de încredere al diferenței tensiunii intraoculare a fost mai mică de 0 mmHg).



Rezultate

Pacienții care au format populația aflată în intenție de tratament (ITT) au fost 191, în total, 93 în grupul tafluprost/timolol și 88 în grupul timolol/placebo.

Reducerea medie a tensiunii intraoculare determinată după 6 săptămâni de tratament comparativ cu valoarea inițială, a fost de 5,49 mmHg în grupul tafluprost/timolol și 4,01 mmHg în grupul timolol/placebo, conform măsurătorilor de la ora 8:00.

Reducerea medie a tensiunii intraoculare diurne între cele două tratamente a fost de -1,49 mmHg. S-a considerat că **a fost demonstrată superioritatea asocierii tafluprost/timolol comparativ cu timololul în monoterapie.**

Studiul clinic 77550 - formularea tafluprost fără conservant versus tafluprost cu conservant

În acest studiu clinic de fază III, randomizat cu design simplu orb (investigatorul nu a cunoscut formularea de tafluprost administrată) s-a comparat eficacitatea medicamentului tafluprost fără conservant cu a aceluiași produs în prezența conservantului, utilizate timp de 4 săptămâni. Tratamentul a fost administrat zilnic, o picătură în fiecare ochi la ora 20. Terapia a fost întreruptă pe parcursul a 4 săptămâni pentru a permite "spălarea" medicamentului din sacul conjunctival.

Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani,
- hipertensiune intraoculară sau glaucom cu unghi deschis, care răspunde (răspunsul a fost înregistrat) la tratamentul cu prostaglandine (sub formă de colir),
- tensiunea intraoculară inițială variază între 22 și 34 mmHg, în cel puțin un ochi, conform măsurătorii efectuate după perioada de întrerupere a tratamentului,
- scorul acuității vizuale corectat cu cel puțin +0,6 logMAR pentru fiecare ochi.

Obiectivul principal: scăderea tensiunii intraoculare diurne după 4 săptămâni de tratament.

S-a folosit cea mai mare valoare măsurată între cei doi ochi.

Echivalența a fost stabilită dacă scăderea tensiunii intraoculare s-a încadrat în intervalul de încredere 95%CI [-1,5;1,5] mmHg.

Rezultate

43 de pacienți au format populația aflată în intenție de tratament. La 4 săptămâni, reducerea tensiunii intraoculare a fost de 0,01 mmHg, 95%CI [-0,46;0,49], valorile încadrându-se în intervalul [-1,5;1,5] mmHg. S-a considerat că **echivalența formulărilor cu tafluprost cu sau fără conservant a fost demonstrată.** Durata scurtă a studiului și numărul relativ mic de pacienți înrolați impun interpretarea rezultatelor cu precauții.

Informații privind siguranța medicamentului Tafluprost

Studiul clinic 74458

Pe parcursul celor 24 de luni, 66,7% dintre pacienții înrolați în grupul tafluprost au raportat un eveniment advers, comparativ cu 61,4% dintre cei tratați cu latanoprost, ambele formulări conținând conservant. 400 reacții adverse nedorite localizate la nivel ocular au fost observate la 48,1% dintre pacienții care au primit tafluprost față de 44,3% dintre cei tratați cu latanoprost.

Cele mai frecvente reacții nedorite raportate în urma administrării medicamentului tafluprost comparativ cu latanoprost au fost:



- creșterea genelor- 6,4% vs. 4,2%;
- iritație oculară – 5,3% în ambele grupuri,
- decolorarea genelor – 4,8% vs. 3,8%;
- dureri oculare – 5,6% vs. 2,7%,
- hiperemie oculară – 5,3% vs. 2,7%.

Evenimente nedorite non-oculare au fost raportate la 50,4% dintre pacienții tratați cu tafluprost comparativ cu 43,2% dintre cei care au primit latanoprost; 8% respectiv 7% dintre acestea au fost cauzate de administrarea tratamentului.

Studiul clinic 15-003

La 6 luni, 71,9% dintre pacienții înrolați au raportat un eveniment nedorit în brațul tafluprost + conservant și 63,9% în brațul timolol + conservant. Au fost observate reacții adverse oculare la 45,3% versus 40,8% dintre pacienți și non-oculare, la 58,4% versus 49,7%.

Evenimentele adverse oculare cel mai des observate după administrarea medicamentului tafluprost, comparativ cu timolol au fost:

- hiperemie oculară- 11,6% vs. 5,2%;
- iritație oculară – 6,4% vs. 7,3%;
- dureri oculare – 4,8% vs. 3,8%;
- prurit ocular – 6,4% vs. 2,1%.

Un tratament frecvent poate cauza cefalee, conform raportării a 4,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat tafluprost și 1%, încadrați în grupul timolol.

Studiul clinic 74460

Pe parcursul a 6 săptămâni de tratament, 78 de evenimente nedorite au fost raportate de 44,8% dintre pacienții din grupul tafluprost/timolol și 34,8%, în grupul timolol/placebo. Formulările cu tafluprost și timolol conțineau conservant. În aproape toate cazurile aceste evenimente nedorite (71 de cazuri) erau oculare și au survenit la 41,7% pacienți din brațul timolol/tafluprost și 29,2% din brațul timolol/placebo.

Evenimentele adverse oculare cele mai frecvente au fost hiperemie conjunctivală și prurit ocular la 14,6% din pacienții înrolați în grupul timolol/tafluprost, pentru fiecare simptom versus 9% respectiv 0% în grupul timolol/placebo.

Studiul clinic 77550

Pe parcursul a 4 săptămâni, 21 de evenimente nedorite au fost declarate de 25,6% pacienți tratați cu tafluprost formularea fără conservant și de 16,7% pacienți tratați cu tafluprost, formularea cu conservant. Aproape toate aceste evenimente nedorite (20) au fost oculare. Cel mai frecvent eveniment raportat de pacienții care au primit tafluprost a fost hiperemia conjunctivală - 14% dintre pacienți din grupul tafluprost fără conservant comparativ cu 4,8% în grupul cu conservant.

Perioada scurtă a acestui studiu invită la prudență în interpretarea rezultatelor obținute.

Studiul clinic tafluprost – latanoprost

Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea toleranței la tafluprost 0,0015% fără conservant pe durata a 12 săptămâni, la pacienții care prezentau intoleranță la latanoprost, formularea cu conservant.

Acesta a fost un studiu non-comparativ.



Criterii de includere:

- pacienți diagnosticați cu glaucom sau hipertonie oculară, tratați cu latanoprost de mai puțin de 6 luni,
- prezența a cel puțin două simptome oculare sau un simptom și un semn de iritație per inflamație asupra feței oculare.

Semnele și simptomele oculare au fost măsurate de investigator sau declarate de pacient.

În acest studiu, după 12 săptămâni de tratament cu tafluprost fără conservant, ansamblul simptomelor și semnelor oculare care ar reduce toleranța medicamentului, au scăzut semnificativ, mai ales în ceea ce privește hiperemia oculară și simptomul de intoleranță la prostaglandine.

Presiunea intraoculară inițială în timpul tratamentului cu latanoprost era de $16,8 \pm 2,5$ mmHg. După 12 săptămâni de tratament cu tafluprost versus latanoprost, aceasta a fost de $16,4 \pm 2,7$ mmHg (criteriu de evaluare secundar).

Tabelul I – *Semne și simptome privind intoleranța oculară după latanoprost și 12 săptămâni de tratament cu tafluprost*

Simptome și semne oculare	Valoarea inițială după tratamentul cu latanoprost (formulare cu conservator)	Săptămâna 12 fără tafluprost (formularea fără conservant)
N (%)	N=158	N=155
Iritații, arsuri, furnicături	89 (56,3)	44 (28,4)
Prurit	78 (49,4)	42 (27,1)
Senzație de corp străin	87 (55,1)	42 (27,1)
Lăcrimare	74 (46,8)	41 (26,5)
Senzație de ochi uscat	102 (64,6)	61 (39,4)
Întreruperea tratamentului	150 (94,9)	111 (71,6)
Colorarea corneei cu flurosceină	129 (81,6)	63 (40,6)
Colorarea conjunctivei cu fluoresceină	133 (84,2)	67 (43,2)
Blefarită	95 (60,1)	63 (40,6)
Hiperemeie conjunctivală	133 (84,2)	93 (60,0)
Testul Schirmer – secreția lacrimală	113 (71,5)	92 (59,4)

Aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență, în măsura în care se vorbește de un studiu necomparativ, fără a se identifica un criteriu principal de evaluare.

Tafluprost versus analogi de prostaglandine

A fost realizată o analiză de subgrup a unui studiu cu design deschis, necomparativ, în care au fost recrutați pacienți cu caracteristici eterogene și nefiind prevăzută în protocol, posibilitatea schimbării tratamentului. Deoarece metodologia a fost considerată slabă, rezultatele nu au fost prezentate.

Rezumatul Caracteristicilor Produsului Saflutan 15 micrograme/ml picături oftalmice, soluție în fiolă unidoză, menționează și alte evenimente nedorite, frecvent raportate ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), decât cele enumerate anterior:

- eritemul pleoapelor,
- tulburări de vedere,



- pigmentarea pleoapelor,
- creșterea secreției lacrimale,
- scăderea acuității vizuale,
- fotofobie,
- edeme palpebrale,
- hiperpigmentarea irisului.

Concluzii ale Comisiei de Transparență

Eficacitatea și toleranța medicamentului Tafluprost, utilizat pentru reducerea tensiunii intraoculare au fost evaluate în 4 studii randomizate, la pacienți diagnosticați cu glaucom cu unghi deschis sau hipertonie oculară.

S-au obținut următoarele rezultate după administrarea tafluprostului ca monoterapie:

- într-un studiu care a inclus 517 pacienți, după 6 luni de tratament, **noninferioritatea tafluprostului, formularea cu conservant, comparativ cu latanoprost, formularea cu conservant, nu a fost demonstrată** în termeni de reducere a presiunii intraoculare,
- într-un studiu efectuat asupra a 450 de pacienți, după 12 luni de tratament, **tafluprost cu conservant s-a dovedit noninferior comparativ cu timolol cu conservant**, în ceea ce privește scăderea tensiunii intraoculare,
- într-un studiu încrucișat care a inclus 43 de pacienți s-a demonstrat **echivalența reducerii tensiunii intraoculare pentru formulările tafluprost cu sau fără conservant**; acest rezultat trebuie privit prin prisma duratei scurte de evaluare de numai 4 săptămâni.

În terapia dublă:

- într-un studiu de superioritate în care au fost incluși 191 pacienți, **tafluprost cu conservant asociat cu timolol a fost superior timololului asociat cu placebo**, pe parcursul terapiei pentru reducerea tensiunii intraoculare.

Studiile de monoterapie nu au permis evaluarea toleranței medicamentului Saflutan, formularea fără conservant a DCI Tafluprostum. În consecință, primele două studii, au analizat formulări cu tafluprost și al treilea a fost realizat pe parcursul a două intervale de 4 săptămâni, considerate prea scurte.

Efectele nedorite observate în urma acestor studii au corespuns precizărilor din RCP.

Într-un studiu cu pacienți intoleranți la latanoprost, manifestările de intoleranță au scăzut după 12 săptămâni de tratament cu tafluprost fără conservant. În același timp, durata scurtă a studiului, 12 săptămâni, absența unui obiectiv principal și caracterul necomparativ al acestui studiu, au limitat domeniul de aplicare al rezultatelor obținute.

Conform metodologiei aplicate în studiile desfășurate, nu au fost incluși pacienți alergici la conservanți.

Beneficiul terapeutic prezentat de medicamentul Tafluprost

Glaucomul este o afecțiune severă care poate conduce la pierderea vederii. Acest medicament reprezintă o terapie curativă. Glaucomul în stadiul terminal este principala cauză de pierdere totală a vederii în Franța (aprilie 2003) fiind considerat o problemă de sănătate publică.

Reducând frecvența tulburărilor de vedere, depistarea și tratarea precoce și prevenirea limitărilor funcționale și a restricționării activităților asociate și a consecințelor acestora, constituie priorități în cadrul politicii de sănătate publică.



Totodată, ținând cont de datele limitate disponibile cu privire la toleranța medicamentului tafluprost, formularea fără conservant și în lipsa demonstrării unei ameliorări a vederii, este dificil să fie demonstrat un beneficiu adițional pentru medicamentul Saflutan, în ceea ce privește morbiditatea și calitatea vieții.

Tafluprost cu conservant nu și-a demonstrat non-inferioritatea în raport cu alt analog de prostaglandină, latanoprost, ci comparativ cu un beta-blocant.

Ameliorarea toleranței medicamentului saflutan nu a fost demonstrată nici în raport cu alți analogi de prostaglandină și nici față de formularea tafluprost cu conservant.

În consecință raportul beneficiu/risc prezentat de tafluprost în această indicație este redus.

Locul medicamentului Tafluprost în cadrul strategiei terapeutice nu a putut fi stabilit, conform informațiilor prezentate în raportul HAS. Există alternative terapeutice.

Beneficiul terapeutic al acestui medicament a fost considerat **insuficient** pentru justificarea rambursării.

2.2. NICE

Nu a fost publicat un raport de evaluare tehnică pentru medicamentul Tafluprost.

2.3. SMC

Medicamentul Tafluprost a fost evaluat în vederea rambursării, de autoritățile competente scoțiene, pentru *scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții diagnosticați cu glaucom cu unghi deschis și hipertensiune oculară*:

- *ca monoterapie, dacă*
 - *există beneficii în urma utilizării picăturilor oftalmice fără conservanți,*
 - *nu există un răspuns suficient la tratamentul de primă linie,*
 - *se raportează intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie,*
- *ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante.*

Medicamentul Tafluprost, administrat ca monoterapie sau în asociere cu beta-blocante, a fost **acceptat în vederea rambursării** de sistemul de sănătate Scoțian [3], pentru pacienți care necesită reducerea presiunii intraoculare crescute și sunt diagnosticați cu glaucom cu unghi deschis și hipertensiune oculară. Restricția considerată de SMC, vizează intoleranța pacienților la tratamentele disponibile cu analogi de prostaglandină, din cauza intoleranței și a sensibilității demonstrate la conservantul clorură de benzalconiu. Aceasta este în acord cu indicațiile aprobate pentru Tafluprost.

Formularea tafluprost fără conservanți și-a dovedit echivalența cu cea care conține conservanți, pentru reducerea presiunii intraoculare. Profilul de siguranță a fost similar pentru ambele forme.

Tafluprost cu conservant s-a dovedit a fi non-inferior comparativ cu beta-blocantele dar nu a fost inferior față de alți analogi de prostaglandine, conform rezultatelor unei analize primare. Saflutan este singurul analog de prostaglandină care a fost formulat ca picături oculare, fără conservanți.

Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului Tafluprost

Glaucomul primar cu unghi deschis poate cauza pierderea vederii și odată diagnosticat necesită tratament pe tot parcursul vieții. Hipertensiunea oculară fără pierderea vederii sau afectarea nervului optic precede dezvoltarea unui glaucom cu unghi deschis. Reducerea tensiunii intraoculare pe termen lung



rămâne singura strategie eficientă împotriva pierderii vederii prin care se crește debitul apos prin rețeaua trabeculară.

Compania care a solicitat rambursarea a prezentat un model economic pentru evaluarea utilizării formulării tafluprost fără conservant într-o subindicație aprobată, care vizează numai pacienții intoleranți la conservantul clorură de benzalconiu. În raportul de evaluare se precizează că medicamentul Tafluprost formulat cu conservanți, nu este disponibil în Regatul Unit.

Au fost analizate 5 studii clinice de fază III în care s-a administrat tafluprost 0,0015% ca monoterapie (tafluprost fără conservant versus formula cu conservant, tafluprost vs. latanoprost 0,005%, tafluprost vs. timolol 0,5% și un studiu în care pacienții au trecut de la tratamentul cu latanoprost la tafluprost fără conservant) și un studiu care evaluează tratamentul cu timolol cu sau fără tafluprost.

Pacienții înrolați aveau cel puțin 18 ani și au fost diagnosticați cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară.

Obiectivul principal de eficacitate urmărit în toate studiile a fost reducerea tensiunii intraoculare diurne comparativ cu valoarea inițială pentru populația aflată în intenție de tratament și cea per protocol, calculată folosind măsurători repetate ale analizei varianței (ANCOVA-MR). Echivalența a fost demonstrată dacă intervalul de încredere de 95% caracteristic diferenței între tratament a fost de $\pm 1,5$ mmHg iar non-inferioritatea a fost dovedită, dacă limita superioară nu a depășit 1,5 mmHg.

Echivalența medicamentului tafluprost formulat cu sau fără conservant a fost evaluată într-un studiu randomizat (în care investigatorul nu a cunoscut tratamentul), de cross-over. Pacienții au prezentat o presiune intraoculară inițială cuprinsă între 22 și 34 mmHg, la cel puțin un ochi și un răspuns pozitiv, cunoscut la tratamentul cu prostaglandine. Tratamentul a cuprins două perioade de câte 4 săptămâni, cu o pauză de cel puțin 4 săptămâni.

43 de pacienți au fost randomizați și stratificați. Pacienții au știut tratamentul administrat iar scăderea tensiunii intraoculare a fost similară pentru ambele formulări în prima săptămână și s-a menținut în săptămâna 4.

Diferența globală în săptămâna 4 a fost 0,01 mmHg (95%CI [-0,46;0,49]) pentru eficacitatea populației aflate în intenție de tratament și -0,05 mmHg (95%CI [-0,52;0,42]) pentru eficacitatea populației per protocol. Intervalele de încredere obținute se află în domeniul de echivalență prespecificat, astfel încât echivalența a fost demonstrată.

Într-un studiu deschis în care s-a urmărit toleranța, pacienții tratați cu latanoprost au fost trecuți pe tafluprost fără conservanți. După 12 săptămâni de tratament cu tafluprost formulat fără conservant, presiunea intraoculară s-a păstrat la un nivel similar celui de după administrarea latanoprostului. Efectele adverse privind simptomele, semnele și markerii iritației au fost definite ca rezultate ale eficacității dar raportate ca date de siguranță.

În studiile comparative versus latanoprost și timolol au fost utilizate formulările cu conservanți pentru toate medicamentele.

În studiul randomizat, dublu-orb, privind non-inferioritatea tafluprostului versus latanoprost, 533 de pacienți cu tensiune intraoculară cuprinsă între 22 și 34 mmHg, determinată inițial, în cel puțin un ochi au fost randomizați la tafluprost (n=264) o picătură/zi, sau latanoprost (n=264) o picătură pe zi, timp de 6 luni.

Primele 6 luni incluse în studiu au fost finalizate de 498 pacienți, 35 au întrerupt tratamentul (23 utilizau tafluprost și 12 latanoprost) iar 420 au continuat terapia timp de 24 de luni. Diferența estimată după 6 luni, folosind modelul ANCOVA-MR a fost 1,44 mmHg (cu o limită superioară a intervalului de



încredere de 1,84). Limita superioară a depășit valoarea de noninferioritate predefinită de 1,5 mmHg astfel încât noninferioritatea nu a fost demonstrată. Efectul de reducere a tensiunii intraoculare s-a menținut timp de 24 de luni în ambele grupuri iar noninferioritatea (folosind metoda ANCOVA-MR) tafluprost față de latanoprost nu a fost demonstrată.

În studiul de noninferioritate tafluprost versus timolol, 458 de pacienți cu o tensiune intraoculară inițială, determinată în cel puțin un ochi, cuprinsă între 22 și 34 mmHg, au fost randomizați la tafluprost administrat o dată pe zi (n=267) și maleat de timolol 0,5% instilat de două ori pe zi (n=191). Pacienții cu probleme cardiace și respiratorii au fost excluși din studiu. Reducerea tensiunii intraoculare după administrarea de tafluprost și timolol a fost de -0,28 (limita superioară a intervalului de încredere: 0,21) pentru populația aflată în intenție de tratament și -0,19 (limita superioară 95%CI: 0,30) în populația per protocol, demonstrând astfel noninferioritatea tafluprostului comparativ cu timololul.

Într-un alt studiu, tafluprost sau placebo au fost asociate tratamentului pacienților cu tensiune intraoculară cuprinsă între 22 și 30 mmHg după administrarea de timolol maleat de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni. Pacienții au continuat tratamentul cu timolol dar au fost randomizați la tafluprost sau vehicol o doză zilnic, timp de 6 săptămâni, urmat de 6 săptămâni în care pacienții tratați cu vehicol au primit tafluprost. S-a considerat că tafluprost și-a demonstrat superioritatea comparativ cu vehicolul dacă limita superioară a intervalului de încredere estimat pentru diferența între tensiunea intraoculară nu a depășit 0 mmHg sau dacă $p < 0,05$. După 6 săptămâni s-a constatat o diferență semnificativă în ceea ce privește tensiunea intraoculară în favoarea tafluprostului, de -1,49 (limita superioară a intervalului de încredere fiind de -0,66) la populația aflată în intenție de tratament.

După 12 săptămâni, pacienții care au fost trecuți pe tafluprost au obținut o valoare a tensiunii intraoculare similară cu a celor care au primit tafluprost pe tot parcursul studiului.

Informații privind profilul de siguranță al medicamentului Tafluprost

Majoritatea dovezilor pentru tafluprost provin din utilizarea formulării cu conservanți care nu este disponibilă în Marea Britanie. Deoarece toleranța ameliorată a tafluprostului fără conservanți se bazează pe absența clorurii de benzalconiu, studiile descrise nu pot fi utilizate pentru descrierea profilului de siguranță al medicamentului tafluprost fără conservanți. Numărul reacțiilor adverse a fost mai mare după administrarea formulării tafluprost fără conservanți comparativ cu cea în care s-a folosit clorura de benzalconiu (11 pacienți versus 7 pacienți). Majoritatea reacțiilor adverse au fost moderate, niciuna severă.

Cel mai comun eveniment advers observat a fost hiperemia oculară/conjunctivală cu raportarea unui eveniment advers ușor și a unui moderat în brațul tafluprost, formularea cu conservanți și a 7 evenimente adverse ușoare și unul moderat în brațul tafluprost fără conservanți.

Un studiu cu design deschis care a inclus 158 de pacienți tratați cu latanoprost timp de cel puțin 6 luni și ulterior transferați în brațul cu latanoprost fără conservant, a măsurat modificarea comparativ cu valorile inițiale, în ceea ce privește reacțiile adverse oculare, simptomele, semnele și markerii iritației.

Pacienții care prezentau cel puțin două simptome oculare sau un simptom și un semn cu severitate cel puțin moderată, identificate la screening, au fost analizați în săptămânile 6 și 12.

S-au obținut ameliorări semnificative, comparativ cu valorile inițiale în ceea ce privește semnele și simptomele la 6 și 12 săptămâni ($p < 0,001$). Numărul pacienților care prezentau valori anormale pentru



markerii inflamatorii conjunctivali s-a redus semnificativ după 6 săptămâni dar tendința nu s-a menținut după 12 săptămâni.

Informații privind eficacitatea clinică

În prezent, toate formulări cu agoniști de prostaglandine de uz ocular conțin clorură de benzalconiu conservant cunoscut pentru reacțiile adverse oculare produse. Este bine cunoscut că și prostaglandinele produc reacții adverse severe oculare.

Dovezile clinice pentru formularea fără conservanți a medicamentului tafluprost sunt limitate. Cu toate că au fost evaluate 5 studii clinice de fază III, numai unul, în care pacienții tratați cu latanoprost au trecut pe tafluprost, reprezintă grupul țintă, conform propunerilor companiei. Chiar și în acest studiu pacienții au raportat reacții adverse oculare moderate anterior trecerii la formula fără conservant, nefiind intoleranți la agoniști de prostaglandine formulați cu conservanți. Design-ul deschis al studiului ar fi putut fi una din cauzele de bias, în plus, reducerea numărului de pacienți cu markeri inflamatorii anormali a fost semnificativă numai la 6 săptămâni, nu și la 12 săptămâni.

S-a realizat o singură comparație directă folosind formulări fără conservanți versus formulări cu conservanți. Nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește reducerea tensiunii intraoculare, între cele două formulări, dar numărul reacțiilor adverse raportate a fost mai mare în cazul formulării fără conservanți (15 versus 6). Faptul că efectul advers cel mai comun a fost hiperemia oculară/conjunctivală poate însemna că tafluprost, însuși este responsabil de această reacție adversă. Durata scurtă a studiului, numai 4 săptămâni, nu a demonstrat o reducere pe termen lung a nivelului markerilor inflamatorii conjunctivali care poate fi estimată numai după 12 săptămâni.

Comparativ cu latanoprost, noninferioritatea nu a fost demonstrată în urma analizei primare desfășurate la 6 luni și nici în perioada de 18 luni, de extensie a studiului.

Tafluprost nu și-a demonstrat noninferioritatea comparativ cu timolol 0,5% deși a produs o reducere mai mare a tensiunii intraoculare.

Informații de economie sanitară

Producătorul a prezentat o analiză de cost-minimizare în care a comparat tafluprost fără conservanți cu o medie agregată a costului altor agenți fără conservanți, care pot fi administrați pacienților diagnosticați cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și ar beneficia de aceste formulări. Comparatorii folosiți au fost timolol 0,25% și 0,5%, dorzolamid, betaxolol și metipranolol. Durata analizei a fost de un an.

Ipoteza eficacității comparabile a fost susținută prin rezultatele obținute din studii clinice și o meta-analiză publicată, toate folosind formulări cu conservanți.

Din analiza costurilor a rezultat că tafluprost produce economii bugetare de 42 lire per pacient per an față de un cost mediu agregat al altor agenți fără conservanți.

S-a considerat că eficacitatea diferitelor alternative a fost similară, dar tafluprost prezintă un cost de achiziție puțin mai mic comparativ cu al timololului 0,5% fără conservanți și este mai ieftin față de media agregată a altor agenți fără conservanți. Modelul economic a fost demonstrat.



2.4 IQWIG/G-BA

Medicamentul Tafluprost nu a fost evaluat de autoritățile competente din Germania. Există rapoarte de evaluare tehnică numai pentru combinația tafluprost/timolol (DC: Taptiqom), în consecință, nu a fost publicată o rezoluție pe site-ul oficial al Comitetului Federal Comun (G-BA).

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Tafluprostum este rambursat în 21 state membre ale Uniunii Europene:

- ✓ 100% - Austria, Danemarca, Estonia, Finlanda, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Suedia,
- ✓ 90% - Republica Cehă, Portugalia,
- ✓ 80% - Lituania,
- ✓ 75% - Grecia,
- ✓ 70% - Polonia, Slovacia, Slovenia,
- ✓ 56% - Ungaria,
- ✓ 50% - Bulgaria,
- ✓ 40% - Letonia, Spania (40-100%).

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR PENTRU TRATAMENTUL GLAUCOMULUI ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Managementul terapiei în glaucomul primar cu unghi deschis se face folosind următoarele clase de medicamente: agoniști alfa, betablocanți, inhibitori ai anhidrazei carbonice, agenți miotici și **analogi de prostaglandină** [4].

Societatea Europeană pentru managementul glaucomului [5] precizează că scopul terapiei este reducerea tensiunii intraoculare la fiecare ochi. Scăderea trebuie să fie suficient de mare, cel puțin 20% față de valoarea inițială. Obiectivul urmărit este atingerea valorii de 18 mmHg.

Medicamentele recomandate în monoterapie ca opțiuni de primă linie sunt: **analogi de prostaglandină**, betablocante, inhibitori ai anhidrazei carbonice, α 2-agoniști și alte produse medicamentoase. Dacă acestea nu sunt tolerate de pacienți se va utiliza intervenția cu laser.

Dacă nu se realizează reducerea tensiunii intraoculare până la valoarea stabilită, se recomandă asocierea unui al doilea medicament din clasele enumerate. Urmează monitorizarea periodică a câmpului vizual, discului optic, tensiunii intraoculare și calității vieții pacientului.

Dacă se constată că nu s-a redus presiunea intraoculară, în urma utilizării medicamentului alternativ, acesta poate fi înlocuit cu unul din altă clasă terapeutică sau se pot lua în considerare opțiuni ca intervenția chirurgicală și terapia prin laser.

În manualul de medicină Harrison [6], glaucomul este definit ca o neuropatie optică insidioasă, asociată cu creșterea cronică a tensiunii intraoculare, care evoluează lent spre pierderea vederii. Majoritatea pacienților cu glaucom prezintă unghiuri deschise ale camerei anterioare. Etiologia presiunii intraoculare crescute este necunoscută.



Tratamentul constă în administrarea locală de agoniști adrenergici, beta-blocante, **analogi de prostaglandină** și inhibitori ai anhidrazei carbonice (pe cale orală).

Terapia cu laser a rețelei trabeculare de la nivelul unghiului camerei anterioare ameliorează drenajul umorii apoase din ochi.

În cazul eșecului tratamentului medical sau al laserterapiei, trebuie plasat pe cale chirurgicală un filtru (trabeculectomie) sau o valvă.

Ghidul Consiliului Internațional de Oftalmologie pentru îngrijirea ochiului în glaucom publicat în anul 2015 [7] precizează că diagnosticul glaucomului cu unghi deschis necesită intervenții chirurgicale pentru a împiedica pierderea vederii și păstrarea calității vieții. După diagnosticare, bolnavul trebuie educat cu privire la natura bolii, necesitatea reducerii presiunii intraoculare iar stabilirea opțiunilor terapeutice trebuie decisă împreună cu medicul specialist.

Pacienții trebuie informați cu privire la necesitatea de a atenționa rudele de gradul întâi cu privire la utilitatea examinării în vederea depistării precoce a glaucomului. Situația financiară, fizică, socială, emoțională și ocupațională trebuie considerate individual pentru fiecare pacient. Recomandările, riscurile, opțiunile și consecințele netratării trebuie discutate cu toți pacienții.

În funcție de severitatea afecțiunii, diagnosticul, obiectivele și terapia utilizată, sunt următoarele:

- ❖ glaucom forma ușoară – lezarea nervului optic ± afectarea câmpului vizual -> reducerea tensiunii intraoculare $\geq 25\%$ prin medicație sau laser trabeculoplastie;
- ❖ glaucom forma moderată/avansată – lezarea nervului optic și afectarea câmpului vizual -> reducerea tensiunii intraoculare $\geq 25\% - 50\%$ prin:
 - medicație,
 - laser trabeculoplastie,
 - trabeculectomie ± mitomycina C
 - ciclofotocoagulare sau crioterapie,
- ❖ glaucom refractar în stadiul final – orbire ± durere -> reducerea tensiunii intraoculare $\geq 25\% - 50\%$ prin medicație, ciclofotocoagulare sau crioterapie și asistență în vederea reabilitării.

Medicamentele administrate sunt picături oculare cu:

- tetracaină 0,5% (anestezic),
- fluoresceină 1%, tropicamidă 0,5% (diagnostic),
- pilocarpină 2% sau 4% (constrictor al pupilei),
- atropină 0,1%, 0,5%, 1%, homatropină sau cyclopentolat (dilatator al pupilei),
- prednisolon 0,5 sau 1% (antiinflamator),
- ofloxacină 0,35, gentamicină 0,3%, azitromicină 1,5% (antibiotice),
- latanoprost 50 μ g/ml, timolol 0,25% sau 0,5% (aplicate topic, în vederea scăderii tensiunii intraoculare),
- alte medicamente – analogi de prostaglandină, beta-blocante, inhibitori ai anhidrazei carbonice, agoniști alfa sau combinații în doze fixe (scăderea tensiunii intraoculare),
- acetazolamidă administrată oral sau i.v., manitol 10% sau 20% i.v. pentru reducerea tensiunii intraoculare,
- metazolamidă sau glicerol – pentru reducerea tensiunii intraoculare.



DATE PRIVIND COSTUL TERAPIEI

Compania solicitantă a propus drept comparator, medicamentul Travoprostum 30 mcg/ml (DC: Izba). Acesta se află pe lista medicamentelor rambursabile, aprobată prin Hotărâre a Guvernului României și prezintă aceleași proprietăți farmacodinamice cu produsul Tafluprost. Medicamentul Izba nu are corespondent generic.

Tafluprost

Saflutan 15 mcg/ml picături oftalmice, soluție în fiolă unidoză (Santen OY-Finlanda) este condiționat în cutii cu 3 pungi din Al/PE-hârtie care conțin 10 fiole unidoză din PEJD x 0,3 ml picături oftalmice și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 64,53 lei.

Conform RCP Saflutan, doza recomandată este o picătură de tafluprost administrată în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afecțați), o dată pe zi, seara. O fiolă este suficientă pentru tratamentul ambilor ochi.

Costul anual al terapiei cu Tafluprost este 774,36 lei (64,53 lei/flacon x 12 luni).

Travoprost

Izba 30 mcg/ml picături oftalmice, soluție (Alcon Laboratories Ltd. – Marea Britanie) este condiționat în cutii cu un flacon care conține 4ml picături oftalmice soluție și are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 71,59 lei.

Conform RCP Izba, doza recomandată este o picătură de travoprost administrată în sacul conjunctival al ochiului/ochilor afectați, o dată pe zi (efectul este optim dacă administrarea se face seara).

Costul anual al terapiei cu Travoprost este 859,08 lei (71,59 lei/flacon x 12 luni).

Din compararea costurilor celor două terapii se constată că Tafluprost produce **economii bugetare**, costul tratamentului anual fiind cu 9,86 lei mai mic comparativ cu al terapiei cu Travoprost.

Compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru Saflutan a declarat că prevalența pacienților diagnosticați cu glaucom era de 225 000 pacienți în anul 2016, 229 725 în anul 2017 și 234 549 în anul 2018. Se estimează o creștere până la 249 638 pacienți în anul 2021. Compania prezintă și date pentru prevalența pacienților cu glaucom care au fost tratați cu prostaglandine, conform informațiilor furnizate în anul 2017 de CEGEDIM: 103 500 pacienți în anul 2016, 105 674 pacienți în anul 2017 și 107 893 pacienți în anul 2018, estimându-se o creștere de până la 114 834 pacienți în anul 2021.

Conform datelor obținute de la CEGEDIM de Santen OY, Izba este cel mai prescris medicament pentru tratamentul glaucomului în România (singurul care conține 30 mcg Travoprost), cota de piață fiind 27,34% din totalul medicației antiglaucomatoase, clasa prostaglandine.

Informațiile publicate în literatura de specialitate precizează că aproximativ 65% dintre pacienții diagnosticați cu glaucom, necesită schimbarea tratamentului și utilizarea de prostaglandine fără conservant [8].

Alți comparatori pentru medicamentul Tafluprost, din clasa prostaglandine sunt: travoprost 40 mcg/ml, latanoprost 50 mcg/ml și bimatoprost 0,1 mg/ml. S-a calculat costul terapiei pentru fiecare dintre alternative, considerându-se cel mai mic preț cu amănuntul, maximal cu TVA publicat în Canamed -ul în vigoare la data întocmirii prezentului raport.



Travoprost

Travoprost Zentiva 40 mcg/ml picături oftalmice, soluție (Zentiva K.S.-Cehia) este condiționat în cutii cu un flacon translucid din PP cu capacitate de 5 ml cu picurător transparent din PEJD și capac din PEID ca conține 2,5 ml picături oftalmice, soluție și are prețul cu amănuntul maximal cu TVA, 36,29 lei.

Conform RCP, doza recomandată este o picătură travoprost în sacul conjunctival al ochiului/ochilor afectați, o dată pe zi (efectul este optim dacă administrarea se face seara).

Costul anual al terapiei cu Travoprost Zentiva este 435,48 lei (36,29 x 12).

Din compararea costurilor celor două terapii se constată că față de Travoprost Zentiva, Saflutan produce cheltuieli bugetare, costul tratamentului anula fiind cu 77,82% mai mare decât al genericului travoprost.

Latanoprost

Arulatan 50 mcg/ml picături oftalmice, soluție (DR. GERHARD MANN CHEM. - PHARM .FABRIK GMBH – GERMANIA) este condiționat în cutii cu un flacon PEJD cu dop picurător PEID care conține 2.5 ml picături oftalmice, soluție și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 25,15 lei.

Costul anual al terapiei cu Arulatan este 301,8 lei (25,15 x 12).

Din compararea costurilor celor două terapii se constată că față de Arulatan, Saflutan produce cheltuieli bugetare, costul tratamentului anula fiind cu 156,58% mai mare decât al genericului latanoprost.

Bimatoprost

Bimagan 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (ROMPHARM COMPANY SRL – ROMANIA) este condiționat în cutii cu un flacon alb din PEJD cu picurător din PEJD și capac cu inel de siguranță din PEID care conține 3 ml picături oftalmice, soluție și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 28,99 lei.

Costul anual al terapiei cu Arulatan este 347,88 lei (28,99 x 12).

Din compararea costurilor celor două terapii se constată că față de Arulatan, Saflutan produce cheltuieli bugetare, costul tratamentului anula fiind cu 122,59% mai mare decât al genericului bimatoprost.

5. PUNCTAJ

5.1. Saflutan versus Izba

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA Internaționale		
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic insuficient	0	0
1.2. NICE – nu există raport de evaluare publicat SMC – recomandă rambursarea fără restricții comparativ cu indicația aprobată în RCP	15	15
1.3. IQWiG/GBA –nu a fost evaluat	0	0
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 21 țări	25	25
3. Costul terapiei – impact bugetar negativ, comparativ cu medicamentul Izba	30	30
TOTAL PUNCTAJ	70	



5.2. Saflutan versus alte prostaglandine, medicamente generice

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
3. Evaluări HTA Internaționale		
3.1. HAS – Beneficiu terapeutic insuficient	0	0
3.2. NICE – nu există raport de evaluare publicat SMC – recomandă rambursarea fără restricții comparativ cu indicația aprobată în RCP	15	15
3.3. IQWiG/GBA – nu a fost evaluat	0	0
4. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 21 țări	25	25
4. Costul terapiei – impact bugetar pozitiv	0	0
TOTAL PUNCTAJ	40	

6. CONCLUZIE

Conform OMS.861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Tafluprostum **întreține punctajul de admitere condiționată** 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, aprobată prin Hotărâre de Guvern, indicat pentru *"scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și la pacienții cu hipertensiune oculară:*

- *ca monoterapie la pacienții:*
 - *care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți,*
 - *care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie,*
 - *care prezintă intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie,*
- *ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante.*

Saflutan este indicat la adulți cu vârsta ≥ 18 ani".

7. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Tafluprostum indicat pacienților cu vârsta ≥ 18 ani, pentru *"scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și la pacienții cu hipertensiune oculară:*

- *ca monoterapie la pacienții:*
 - *care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți,*
 - *care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie,*
 - *care prezintă intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie,*
- *ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante".*

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Saflutan 15 micrograme/ml picături oftalmice, soluție în fiolă unidoză, versiunea revizuită în octombrie 2015,
1. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Saflutan 15 microgrammes/ml, collyre en



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

réciipient unidose de 0,3 ml, Avis CT 10571 du 14 septembre 2011,

2. Scottish Medicines Consortium, Tafluprost 15micrograms/ml preservative-free eye drops single-dose container (Saflutan), SMC no. 581/07 December 2009,
3. Schmid Biggerstaff K., Primary Open-Angle Glaucoma (POAG) Treatment and Management, Drug & Diseases, Ophtalmology, Medscape, Dec. 01. 2017,
4. European Glaucoma Society Guidelines, 4th edition, 2014, www.eugs.org, accesat în martie 2018,
5. Longo D.L. et al., Harrison Manual de Medicină, ediția a 19a, 2017, p. 346-347,
6. Gupta N. et al., International Council of Ophthalmology (ICO), Guidelines for Glaucoma Eye Care, 2015,
7. Zimmerman T.J et al, 2009. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 25 (2):49,54,55.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

