



Refusjonsrapport – Azarga til behandling av glaukom

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for Azarga (brinzolamid og timolol) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: Til senking av intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi ikke gir tilstrekkelig IOP-reduksjon.

Bakgrunn: Primært åpenvinklet glaukom (glaucoma simplex) er en kronisk og progredierende sykdom som rammer øyets synsnerve. Trykket inne i øyet er for høyt fordi drenering av kammervannet hindres. Det høye trykket kan over tid skade fibrene i synsnerven, og dette fører til bortfall av synsfelt. Skadene på synsnerven er ikke reverserbare. Glaukom er en av de vanligste årsakene til blindhet i vårt land, særlig i høy alder.

Behandlingsmålet er å senke øyetrykket tilstrekkelig til å unngå synsfeltskader eller progresjon av slike skader.

Azarga er en kombinasjon av virkestoffene timolol og brinzolamid. De senker forhøyet intraokulært trykk primært ved å redusere produksjonen av kammervann, og gjør dette ved forskjellige virkningsmekanismer. Brinzolamid er en karboanhydrasehemmer, og timolol er en betablokker.

Resultat: Søknaden baserer seg på studier der effekt og sikkerhet av Azarga sammenlignes med Cosopt, som er en kombinasjon av timolol og karboanhydrasehemmeren dorzolamid. Studiene indikerer at Azarga og Cosopt har en sammenlignbar trykksenkende effekt, og at Azarga kan gi noe mindre ubehag i øyet ved drypping enn Cosopt.

I refusjonssøknaden anses Azarga å ha tilsvarende effekt som Cosopt, og det gjøres en sammenligning av kostnadene ved behandling av Azarga og Cosopt. Prisen på disse kombinasjonspreparatene er lik. Cosopt har forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket vurderer derfor at Azarga er refusjonsverdig.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Anbefaling/ vedtak: Legemiddelverket har vedtatt å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Azarga etter blåreseptforskriften § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Til senking av intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi ikke gir tilstrekkelig IOP-reduksjon.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
F93	Glaukom		-	H40	Glaukom	-
<u>Vilkår:</u>						
-						

Refusjon betinges av at refusjonspris for Azarga ikke overstiger prisen på tilsvarende pakninger av Cosopt.

INNHALDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING.....	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN.....	4
3.1	GLAUKOM MED ÅPEN KAMMERVINKEL	4
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	4
4	BEHANDLING MED AZARGA (BRINZOLAMID OG TIMOLOL).....	5
4.1	EFFEKTSTUDIER	6
4.2	BIVIRKNINGER	6
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV AZARGA (BRINZOLAMID OG TIMOLOL) ...	7
5.1	REFUSJONSSØKERS LEGEMIDDELØKONOMISKE ANALYSE	7
5.2	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	7
5.3	LEGEMIDDELETS KOSTNADSEFFEKTIVITET	8
6	KONKLUSJON	8
7	REFERANSER	9

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Alcon Norge AS Hoffsveien 1A Postboks 618 Skøyen 0214 Oslo	
Preparat:	Azarga	
Virkestoff:	brinzolamid og timolol	
Indikasjon:	Til senking av intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi ikke gir tilstrekkelig IOP-reduksjon.	
ATC-nr:	S01ED51	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	27-10-2008
	Saksbehandling startet:	07-11-2008
	Markedsføringstillatelse:	25-11-2008
	Vedtak fattet:	03-04-2009
	Saksbehandlingstid refusjon:	118 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Glaukom med åpen kammervinkel¹

Primært åpenvinklet glaukom (glaucoma simplex) er en kronisk og progredierende sykdom som rammer øyets synsnerve. Trykket inne i øyet er for høyt fordi drenasje av kammervannet hindres. Det høye trykket kan over tid skade fibre i synsnerven, og dette fører til bortfall av synsfelt. Skadene på synsnerven er ikke reverserbare. Glaukom er en av de vanligste årsakene til blindhet i vårt land, særlig i høy alder.

Okulær hypertensjon finner man hos pasienter som har intraokulært trykk (IOP) over normalt nivå, men uten synlig optisk nerveskade eller endring i synsfelt.

Det antas at 1-2 % av befolkningen over 40 år har glaukom.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter²

Behandlingsmålet er å senke øyetrykket tilstrekkelig til å unngå synsfeltskader eller progresjon av slike skader. Det er tre hovedtyper av behandling: Medikamentell behandling, laserbehandling og kirurgi.

Normalt startes behandlingen med trykksenkende øyedråper. Øyedråper kan enten senke produksjonen av kammervann eller bedre avløpet av kammervann. Tabell 1 viser de ulike preparattypene og virkningsmekanismer.

Tabell 1 Preparater til behandling av glaukom

Preparattype	Virkestoff	Virkningsmekanisme
Betablokkere	timolol betaksolol	Reduserer produksjonen av kammervann.
Prostaglandinanaloger	latanoprost travoprost bimatoprost tafluprost	Bedrer drenasjen av kammervann.
Karboanhydrasehemmere	acetazolamid brinzolamid dorzolamid	Reduserer produksjonen av kammervann
Parasympatomimetika	pilokarpin	Bedrer drenasjen av kammervann.
Sympatomimetika	apraklonidin brimonidin dipivefrin	Reduserer produksjonen av kammervann
Kombinasjonspreparater	timolol kombinert med latanoprost travoprost bimatoprost dorzolamid brinzolamid pilokarpin eller brimonidin	Mekanismene for de enkelte virkestoffene er beskrevet ovenfor.

Tradisjonelt har betablokkere vært førstelinjebehandling for denne pasientgruppen. Annenvalgspreparater har vært karboanhydrasehemmere eller prostaglandinpreparater. Noen av disse finnes også i kombinasjonspreparater med timolol. Tredjevalgspreparater er pilokarpin og dipivefrin, mens brimonidin og apraklonidin kun brukes unntaksvis.

4 BEHANDLING MED AZARGA (BRINZOLAMID OG TIMOLOL)

Azarga øyedråper inneholder to kjente virkestoffer i fast kombinasjon: brinzolamid og timolol. De senker forhøyet intraokulært trykk (IOP) primært ved å redusere kammervannsekresjonen, og gjør dette ved forskjellige virkningsmekanismer. Brinzolamid er en karboanhydrasehemmer, og timolol er en ikke-selektiv betablokker. Fra før har Cosopt vært det eneste kombinasjonspreparatet av timolol og en karboanhydrasehemmer (dorzolamid).

Doseringen er 1 dråpe i det angrepne øyet 2 ganger daglig. Behandling med kombinasjonspreparatet Azarga fremfor brinzolamid og timolol hver for seg medfører færre dryppinger per dag for pasienten, og dette kan bidra til økt compliance (etterlevelse).

4.1 Effektstudier

Azarga vs brinzolamid monoterapi og timolol monoterapi

I en seks måneders studie av Karback et al³ sammenlignes sikkerhet og IOP-reduserende effekt av Azarga (brinzolamid 1 % og timolol 0,5 % i fast kombinasjon) med hver av komponentene brinzolamid 1 % og timolol 0,5 % alene. Dette er en randomisert, dobbelt-blindet, parallellgruppe, multisenter studie. Studien inkluderte 523 pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon. Gjennomsnittlig IOP ved baseline var 25 til 27 mmHg. Studien viste en statistisk signifikant gjennomsnittlig IOP-reduksjon av Azarga ved alle tidspunkter og besøk gjennom studiet fra 8,0 til 8,7 mmHg. Dette var en statistisk større reduksjon i gjennomsnittlig IOP sammenlignet med både timolol (5,7 – 6,9 mmHg) og brinzolamid (5,1 – 5,6 mmHg).

Azarga vs Cosopt

I studie C-05-10⁴ sammenlignes sikkerhet og IOP-reduserende effekt av Azarga og Cosopt. Studien er ikke publisert. Dette er en tolv måneders randomisert, dobbelt-blindet, parallellgruppe, multisenter studie. Studien inkluderte 437 pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon, som etter utprøvers mening kunne ha nytte av en kombinasjonsterapi. Gjennomsnittlig IOP ved baseline var 25 til 27 mmHg. Azarga viste en IOP-reduserende effekt som var sammenlignbar (non-inferior) med Cosopt. Gjennomsnittlig IOP-reduksjon av Azarga var fra -7,2 til -9,2 mmHg, og var ved alle måletidspunkter gjennom studiet klinisk relevant og statistisk signifikant. For Cosopt var gjennomsnittlig IOP-reduksjon fra -7,7 til -8,8.

4.2 Bivirkninger

Det er ikke rapportert andre bivirkninger av Azarga enn de som allerede er kjent for brinzolamid og timolol. Den hyppigst rapporterte bivirkningen er forbigående uskarpt syn etter drypping. Andre vanlige bivirkninger er øyeirritasjon, øyesmerter og fornemmelse av fremmedlegemer i øynene. Bitter eller uvanlig smak i munnen etter drypping var en hyppig rapportert systemisk bivirkning i kliniske studier.

Kliniske studier indikerer mindre ubehag i øyet ved drypping av Azarga enn Cosopt⁵. En oppsummering av bivirkningene i fem fase-III-studier viste at forekomsten av bivirkninger med Azarga, Cosopt, brinzolamid og timolol var henholdsvis 16,2 %, 26,9 %, 13,9 % og 10,2 %. I en studie (C-05-49) sammenlignes pasientens egenrapporterte komfort etter en ukes behandling med Azarga og Cosopt. Dette er en randomisert, multisenter, dobbeltblindet studie som inkluderte 95 pasienter. Pasienter behandlet med Cosopt rapporterte en høyere insidens av øyesmerter og øyeirritasjon enn pasienter som ble behandlet med Azarga. En annen randomisert, dobbelt-blindet krysstudie hos 129 pasienter (C-07-47) viser at pasienter foretrekker Azarga når preferanse for Azarga og Cosopt sammenlignes etter én drypping.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV AZARGA (BRINZOLAMID OG TIMOLOL)

5.1 Refusjonssøkers legemiddeløkonomiske analyse

I søknaden anses Azarga å ha tilsvarende effekt som Cosopt, og det gjøres en sammenligning av kostnadene ved behandling av Azarga og Cosopt.

Dosering for både Azarga og Cosopt er 1 dråpe i det angrepne øyet 2 ganger daglig. Refusjonssøker har utført en standardisert måling av antall dråper i flaskene, og finner at innholdet i flaskene rekker til flere behandlingsdager enn holdbarhetstiden på 28 dager både for Azarga og Cosopt. Refusjonssøker konkluderer med at siden prisen er lik for Azarga og Cosopt, så vil den daglige legemiddelkostnaden ved de to behandlingalternativene være lik.

Refusjonssøker hevder videre at fordi Azarga ser ut til å gi mindre ubehag ved drypping sammenlignet med Cosopt, så kan behandling med Azarga medføre besparelser. Dette begrunnes blant annet med redusert behov for medisinbytte og tilhørende kostnader til ekstra legebesøk og legemidler. Det er imidlertid ikke gjort beregninger av dette.

5.2 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er enig i valg av Cosopt som sammenligningsalternativ. Cosopt har vært det eneste preparatet med fast kombinasjon av timolol og en karboanhydrasehemmer før Azarga kom på markedet. Azarga vil derfor være et behandlingalternativ til Cosopt. Azarga og Cosopt har lik pris, se tabell 2.

Tabell 2 Prissammenligning Azarga og Cosopt

Preparat	Virkestoff	AUP, 1 flaske	AUP, 3 flasker
Azarga	Brinzolamid, timolol	176,00	468,10
Cosopt	Dorzolamid, timolol	176,00	468,10

Legemiddelverket antar at andre kostnader vil være tilnærmet like for de to alternativene og at det dermed er legemiddelkostnadene som avgjør preparatets kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket mener at det også er av interesse å se på prisen av Azarga sammenlignet med timolol og brinzolamid i løs kombinasjon. Dette er ikke gjort av refusjonssøker. Tabell 3 viser prisene for Azarga og løs kombinasjon.

Tabell 3 Prissammenligning Azarga og løs kombinasjon

Preparat	Virkestoff	AUP, 1 flaske	AUP, 3 flasker
Azarga	Brinzolamid, timolol	176,00	468,10
Blocadren	timolol	49,50	93,60
Azopt	brinzolamid	131,00	336,90
Total løs kombinasjon		180,50	430,5
Inkrementell kostnad Azarga		-4,50	+37,60

Azarga har noe lavere pris enn løs kombinasjon for énpakningen, mens trepakningen har noe høyere pris. I dette tilfellet anser Legemiddelverket ikke dette for å være prisforskjeller av betydning. Legemiddelverket ser også at bruk av et kombinasjonspreparat fremfor brinzolamid og timolol hver for seg har fordeler for pasienten.

5.3 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Effekten av behandling med Azarga anses å være like god som effekten av Cosopt, og prisen på disse kombinasjonspreparatene er lik. Cosopt har forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket vurderer derfor at Azarga er refusjonsverdig.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket har vedtatt å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Azarga etter blåreseptforskriften § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Til senking av intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi ikke gir tilstrekkelig IOP-reduksjon.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
F93	Glaukom		-	H40	Glaukom	-
<u>Vilkår:</u>						
-						

Refusjon betinges av at refusjonspris for Azarga ikke overstiger prisen på tilsvarende pakninger av Cosopt.

Statens legemiddelverk, 03-04-2009

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

Kirsti Hjelme
saksbehandler

7 REFERANSER

¹ Norsk Elektronisk Legehåndbok, www.legehandboka.no

² Norsk legemiddelhåndbok, www.legemiddelhandboka.no

³ Karback M, Scoper SV, Arzeno G, James JE, Hua SY, Salem C, Dickerson JE, Landry TA, Bergamini MV; Brinzolamid 1%/Timolol 0,5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0,5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0,5%. Ophthalmology 2008 Oct;115(10):1728-34, 1734.e1-2. Epub 2008 Jun 5

⁴ European Public Assessment Report for Azarga (EPAR),
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/azarga/azarga.htm>

⁵ European Public Assessment Report for Azarga (EPAR),
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/azarga/azarga.htm>