



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 72/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wyrażanie zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05 %, we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół suchego oka, zespół Stevensa – Johnsona, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek.*

**Uzasadnienie**

*Badania kliniczne średniej jakości wykazały skuteczność i bezpieczeństwo miejscowego stosowania cyklosporyny A (preparat Restasis) w leczeniu pemfigoidu ocznego bliznowaciejącego, zespołu Sjögrena, zespołu suchego oka i trudnych do wyleczenia schorzeń rogówki, do których zaliczono: leczenie po przeszczepieniu rogówki i powierzchowne punktowate zapalenie rogówki Thygesona.*

*Cyklosporyna A jest również rekomendowana w olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówek.*

*Brak jest danych na efektywność kosztową Restasis.*

*Nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do leczenia za pomocą miejscowego stosowania cyklosporyny w ocznych objawach zespołu Stevensa-Johnsona.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05 %, we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa – Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).



## Problem zdrowotny

Zespół Sjögrena (ZS, choroba Mikulicza-Radeckiego) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w której dochodzi do powstawania nacieków z limfocytów w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego i upośledzenia czynności tych gruczołów (zespół suchości), a także do zmian zapalnych w wielu układach i narządach.

Zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ) charakteryzuje się występowaniem licznych zmian rumieniowych i pęcherzowych na skórze całego ciała oraz pęcherzy i nadżerek na błonach śluzowych jamy ustnej i narządów moczowo-płciowych. ZSJ jest ciężką odmianą choroby zwanej rumieniem wielopostaciowym.

Pemfigoid bliznowaciejący (*Cicatricial pemphigoid* – CP, obecnie określanymi jako: *Mucous membrane pemphigoid* – MMP) jest przewlekłą chorobą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu której powstają podnaskórkowe i podśluzówkowe pęcherze. Można wyróżnić trzy podstawowe odmiany pemfigoidu bliznowaciejącego: oczny, obejmujący błony śluzowe i dotyczący skóry.

Zespół suchego oka (ZSO, ang. Dry Eye Syndrome) definiowany jest jako zaburzenia filmu łzowego spowodowane niedoborem warstwy wodnej łez lub nadmiernym ich parowaniem, co powoduje zaburzenia powierzchni gałki ocznej i związane z tym objawy dyskomfortu. Podłoże tej grupy chorób stanowi reakcja zapalna.

Olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek to nieprawidłowy odczyn zapalny spojówek, charakteryzujący się rozwojem dużych narośli brodawkowych (powyżej 1 mm) na wewnętrznej powierzchni powiek górnych, jako odpowiedź na obecność ciała obcego.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cyklosporyna jest środkiem immunosupresyjnym, który podaje się układowo. U pacjentów z zaburzeniami wydzielania łez związanymi z zapaleniem oka związanymi z zapaleniem rogówki i spojówki, cyklosporyna działa jako immunomodulator. Dokładny mechanizm działania nie jest znany. Cyklosporyna jest wskazana do stosowania w celu zwiększenia wytwarzania łez u pacjentów, u których produkcja jest zaburzona z powodu zapalenia oka związanego z suchym zapaleniem rogówki.

## Alternatywne technologie medyczne

W przypadku trudnych do wyleczenia schorzeń rogówki ekspert kliniczny nie wskazał żadnych technologii alternatywnych. W odniesieniu do wskazania: olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek eksperci kliniczni wskazywali na terapię: odczulanie na alergen, leki przeciwhistaminowe miejscowo i ogólnie, leki przeciwzapalne najczęściej kortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. W odniesieniu do wskazania: pemfigoid oczny bliznowaciejący, eksperci kliniczni wskazywali na sterydoterapię, cyklofosfamid (1-2 ug/kg), dapsone (50-100 ug dziennie), azatiopryna, mykofenolan mofetylu oraz stosowane miejscowo sterydy, sztuczne łzy, retinoidy, podspojówkowe iniekcje z mikomycyny C. W przypadku Zespołu Sjögrena najczęściej w Polsce stosuje się Arechin i Azatioprynę, lecz nie są to równoważne technologie vs. cyklosporyna. W zespole suchego oka stosuje się leki przeciwzapalne najczęściej kortykosteroidy i/lub tetracykliny podawane miejscowo i ogólnie oraz leczenie wspomagające tj. substytuty łez, maści, żele nawilżające.

## Skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo stosowania

Do analizy włączono 8 badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności preparatu Restasis w leczeniu pemfigoidu ocznego bliznowaciejącego, zespołu Sjögrena, zespołu suchego oka, i trudnych do wyleczenia schorzeń rogówki, do których zaliczono: leczenie po przeszczepie rogówki i powierzchowne punktowate zapalenie rogówki Thygesona. Nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do leczenia za pomocą miejscowej cyklosporyny ocznych przejawów zespołu Stevensa-Johnsona. Wyniki wszystkich zaprezentowanych badań wskazały na pozytywny rezultat miejscowego zastosowania cyklosporyny.

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne dotyczące stosowania miejscowej cyklosporyny w leczeniu zespołu Sjögrena (Smarkos 2005), olbrzymiobrodawkowego zapalenia spojówek (Takamura 2011), a także zespołu suchego oka (Yavuz 2012). Autorzy, na podstawie analizy

przeprowadzonych badań, stwierdzili, iż cyklosporyna A, stosowana zewnętrznie, jest bezpieczna i skuteczna w leczeniu powikłań ocznych w zespole Sjögrena i zespole suchego oka. Cyklosporyna A jest również rekomendowana w olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówek.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w bazach EMA, FDA i URPL.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Brak danych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W 2012 r. wydano 33 zgód na import docelowy Restasis (ciclosporinum), łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 106, kwota za opakowanie wahała się w przedziale 539,72-798,54 PLN (III kwartał 2012 r.). W 2013 r. (dane za II kwartał) wydano 75 zgody na import docelowy Restasis (ciclosporinum), łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 202, kwota za opakowanie wyniosła 602, 44-1100 PLN (II kwartał 2013 r.).

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania cyklosporyny we wnioskowanych wskazaniach. W wytycznych opracowanych przez Sjögren's Syndrome Foundation, autorzy wydali pozytywną rekomendację odnośnie zastosowania cyklosporyny w leczeniu zespołu Sjögrena. Dla wskazania zespół Stevensa-Johnsona odnaleziono 2 rekomendacje. The Stevens Johnson Syndrome Foundation wydała rekomendację pozytywną, natomiast organizacja Nottingham University Hospitals NHS Trust swoją negatywną opinię uzasadniła brakiem wiarygodnych dowodów naukowych dla zastosowania cyklosporyny w powyższym wskazaniu. W analizie przedstawiono stanowiska 4 organizacji odnoszących się do zalecanego leczenia zespołu suchego oka, z czego 3 były pozytywne, a 1, autorstwa NICE, nie dotyczyła bezpośrednio zastosowania cyklosporyny. Według wytycznych American Academy of Ophthalmology, miejscowe podawanie cyklosporyny w formie kropli do oczu jest zalecane w przypadkach alergicznego zapalenia rogówki, a także w przypadku zapalenia rogówki o podłożu immunologicznym. Nie odnaleziono wytycznych rekomendujących terapię cyklosporyną we wskazaniu: pemfigoid oczny bliznowaciejący i olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek.

Odnaleziono 3 rekomendacje finansowe. Do analizy włączono rekomendacje organizacji: CADTH oraz Ontario - Ministry of Health and Long Term Care, które wydały negatywną decyzję odnośnie finansowania preparatu Restasis w zespole suchego oka. PTAC wydał natomiast pozytywną rekomendację dla umieszczenia preparatu Restasis na liście leków refundowanych z ograniczeniem do stosowania u pacjentów z ciężką postacią zespołu suchego oka z współwystępującymi chorobami tkanki łącznej.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Liczba zgód na import docelowy Restasis wzrosła kilkakrotnie od 2012 r (33 w całym 2012 r vs 75 tylko w I i II kwartale 2013 r). Koszt jednego opakowania leku jest duży i wzrósł od 2012 r prawie dwukrotnie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-DS-431-10/2013, Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (Ciclosporinum) we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa – Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.