



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### **Oxervate (cenegermina) we wskazaniu:**

**Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## 1 Spis treści

<b>1</b>	<b>Spis treści</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b>	<b>4</b>
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	4
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	5
3.7	PODSUMOWANIE	5
<b>4</b>	<b>PRZEDMIOT ANALIZY</b>	<b>6</b>
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	6
4.2	Dodatkowe informacje	6
<b>5</b>	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b>	<b>7</b>
5.1	Opis stanu klinicznego	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD	7
5.3	Technologie alternatywne	8
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA	9
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	10
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	10
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	10
<b>6.</b>	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b>	<b>10</b>
<b>7.</b>	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b>	<b>11</b>
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy	11
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	11
<b>8.</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI</b>	<b>12</b>
<b>9.</b>	<b>SZACOWANIE LYG</b>	<b>17</b>
<b>10.</b>	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b>	<b>17</b>
<b>11.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b>	<b>18</b>
<b>12.</b>	<b>DODATKOWE INFORMACJE</b>	<b>18</b>
<b>13.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO</b>	<b>19</b>

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## 3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych.

### 3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Neurotroficzne zapalenie rogówki (Keratopatia Neurotroficzna, Neurotrophic keratitis, NK) jest chorobą oka, w której uszkodzenie nerwu trójdzielnego zaopatrującego powierzchnię oka powoduje utratę czucia i ubytki, a to z kolei powoduje wewnątrzkomórkowy obrzęk, zaburzenia gojenia nabłonka, utratę komórek oraz owrzodzenia. Przyczynami NK mogą być: choroby infekcyjne, oparzenia, stosowanie soczewek kontaktowych, przewlekłe leczenie miejscowe, porażenie nerwu V oraz choroby układowe. NK można podzielić na trzy stadia, z których stadium 1 to zmiany nabłonka rogówki (tj. choroba łagodna), stadium 2 to utrzymujące się ubytki nabłonka (tj. choroba umiarkowana), a stadium 3 to owrzodzenie rogówki z zajęciem zrębu (tj. choroba ciężka).

Neurotroficzne zapalenie rogówki jest klasyfikowane jako rzadka choroba, z szacowaną częstością występowania mniejszą niż 1.6/10 000 przypadków. Ocenia się, że do NK dochodzi u średnio 6% przypadków opryszczkowego zapalenia rogówki (HSV), 12.8% przypadków półpaścowego zapalenia (VZV), 2.8% pacjentów po operacji z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego.

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Oxervate stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Choroby narządów zmysłu B30-B30.9, H00-H02.8, H02.82-H02.9, H03.0-H05.329, H05.34-H05.419, H05.8-H06.3, H10-H11.9, H13-H13.8, H15-H22.8, H25-H28.8, H30-H36.8, H40-H40.9, H42-H44.539, H44.8-H55.89, H57-H58.9, H60-H62.8, H71-H75.83, H80-H83.93, H90-H91, H91.1-H94.83, Q16-Q16.9, R43-R44.9, Z01.0-Z01.12, Z13.5, Z41.3, Z52.5, Z82.1-Z82.2, Z83.5-Z83.6, Z94.7, Z97.3-Z97.4 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii H16.0. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 1 005,6 (682,5 - 1 435,0);
- Kobiety: 1 119,4 (1 593,5 - 764,0);
- Mężczyźni: 884,3 (1 259,3 - 595,4);

### 3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Populacja docelowa została oszacowana na 620-4643 osób. Ponieważ choroba jest zaliczana do rzadkich i nie odnaleziono danych dot. zachorowalności, nie oszacowano przyrostu populacji w skali roku.

### 3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki dla punktów końcowych związanych z całkowitym wygojeniem rogówki wykazały przewagę cenegerminy nad nośnikiem, który stanowił grupę kontrolną. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych nie były istotne statystycznie.

### 3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Ryzyko błędów systematycznych w badaniach rejestracyjnych w przypadku domen „Randomizacja”, „Ukrycie kodu alokacji” i „Zaślepienie badaczy i pacjentów” zidentyfikowano jako niskie. Pozostałe domeny oceniono jako niejasne. Wyniki uzyskane w niekontrolowanym okresie obserwacji należy interpretować ostrożnie. W badaniu

---

NGF0212 nośnik i substancja badana nie zawierały przeciwutleniacza metioniny. W badaniu NGF0214, zarówno nośnik, jak i substancja badana zawierały metioninę, co odpowiada składowi zatwierdzonego leku.

### **3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

1. Wyniki uzyskane w niekontrolowanym okresie obserwacji należy interpretować ostrożnie.
2. W badaniu NGF0212 nośnik i substancja badana nie zawierały przeciwutleniacza metioniny. W badaniu NGF0214, zarówno nośnik, jak i substancja badana zawierały metioninę, co odpowiada składowi zatwierdzonego leku.
3. Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu.
4. W przypadku części zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odstąpiono od oceny.
5. Zidentyfikowano niejasne ryzyko błędu systematycznego w przypadku większości domen.

### **3.7 PODSUMOWANIE**

Lek Oxervate został dopuszczony do obrotu dnia 06.07.2017 r., nie jest finansowany w Polsce. Lek nie spełnia kryteriów TLI, nie był przedmiotem oceny AOTMiT.

Badanie RCT. Pierwszorzędowym punktem końcowym było całkowite wygojenie rogówki. Wyniki wykazały znamienne statycznie przewagę cenegerminy nad nośnikiem, który stanowił grupę kontrolną.

## 4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Oxervate
Substancja czynna	cenegermina
Kod ATC	S01
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2017-07-06
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych.
Oceniane wskazanie	Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych.
Podmiot odpowiedzialny	Dompé farmaceutici S.p.A.
Postać farmaceutyczna	Krople do oczu. Przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH 7,0-7,4 i osmolarności 280-320 mOsm/kg.
Droga podania	miejscowo - do worka spojówkowego chorego oka (oczu)
Dawkowanie	Jedna kropla, 6 razy na dobę w odstępach co 2 godziny przez osiem tygodni.
Schemat leczenia	Jeśli stosowany jest więcej niż jeden miejscowy lek okulistyczny, krople należy podawać w odstępie co najmniej 15 minut, aby uniknąć rozcieńczenia innego leku. Jeśli stosowana jest maść, żel lub inne lepkie krople do oczu, należy je podawać 15 minut po zastosowaniu leczenia produktem Oxervate.
Czas leczenia	8 tygodni.
Szczegółowe warunki stosowania	Należy podawać wyłącznie przy użyciu załączonego systemu do podawania (łąchnik fiolki i pipety), zgodnie z instrukcją zawartą w ChPL.
Badania diagnostyczne	Jak poniżej
Badania przy kwalifikacji	Przed rozpoczęciem leczenia powinna być przeprowadzona ocena ryzyka topnienia rogówki lub zagrożenia perforacją oraz konieczności poddania się nagłej operacji lub innemu zabiegowi (Badanie okulistyczne/Konsultacja okulistyczna)
Badania przy monitorowaniu	Należy zwrócić się o poradę do lekarza, gdy podczas leczenia wystąpi u pacjenta nasilona reakcja oczna. W przypadku pacjentów z rakiem oka zaleca się kontynuowanie monitorowania w zakresie progresji raka w trakcie i po zakończeniu leczenia.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Oxervate]

### 4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2. Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	TAK
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biopodobny	NIE

Lek generyczny	NIE
----------------	-----

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

## 5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: H16.0

Obszar terapeutyczny: Choroby narządu wzroku

Opis problemu zdrowotnego:

Neurotroficzne zapalenie rogówki (Keratopatia Neurotroficzna, Neurotrophic keratitis, NK) jest chorobą oka, w której uszkodzenie nerwu trójdzielnego zaopatrującego powierzchnię oka powoduje utratę czucia i ubytki, a to z kolei powoduje wewnątrzkomórkowy obrzęk, zaburzenia gojenia nabłonka, utratę komórek oraz owrzodzenia. Przyczynami NK mogą być: choroby infekcyjne, oparzenia, stosowanie soczewek kontaktowych, przewlekłe leczenie miejscowe, porażenie nerwu V oraz choroby układowe. NK można podzielić na trzy stadia, z których stadium 1 to zmiany nabłonka rogówki (tj. choroba łagodna), stadium 2 to utrzymujące się ubytki nabłonka (tj. choroba umiarkowana), a stadium 3 to owrzodzenie rogówki z zajęciem zrębu (tj. choroba ciężka).

Neurotroficzne zapalenie rogówki jest klasyfikowane jako rzadka choroba, z szacowaną częstością występowania mniejszą niż 1.6/10 000 przypadków. Ocenia się, że do NK dochodzi u średnio 6% przypadków opryszczkowego zapalenia rogówki (HSV), 12.8% przypadków półpaścowego zapalenia (VZV), 2.8% pacjentów po operacji z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego.

### 5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Oxervate stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Choroby narządów zmysłu B30-B30.9, H00-H02.8, H02.82-H02.9, H03.0-H05.329, H05.34-H05.419, H05.8-H06.3, H10-H11.9, H13-H13.8, H15-H22.8, H25-H28.8, H30-H36.8, H40-H40.9, H42-H44.539, H44.8-H55.89, H57-H58.9, H60-H62.8, H71-H75.83, H80-H83.93, H90-H91, H91.1-H94.83, Q16-Q16.9, R43-R44.9, Z01.0-Z01.12, Z13.5, Z41.3, Z52.5, Z82.1-Z82.2, Z83.5-Z83.6, Z94.7, Z97.3-Z97.4 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii H16.0. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 1 005,6 (682,5 - 1 435,0);
  - Kobiety: 1 119,4 (1 593,5 - 764,0);
  - Mężczyźni: 884,3 (1 259,3 - 595,4);

Wykres trendu dla DALY:

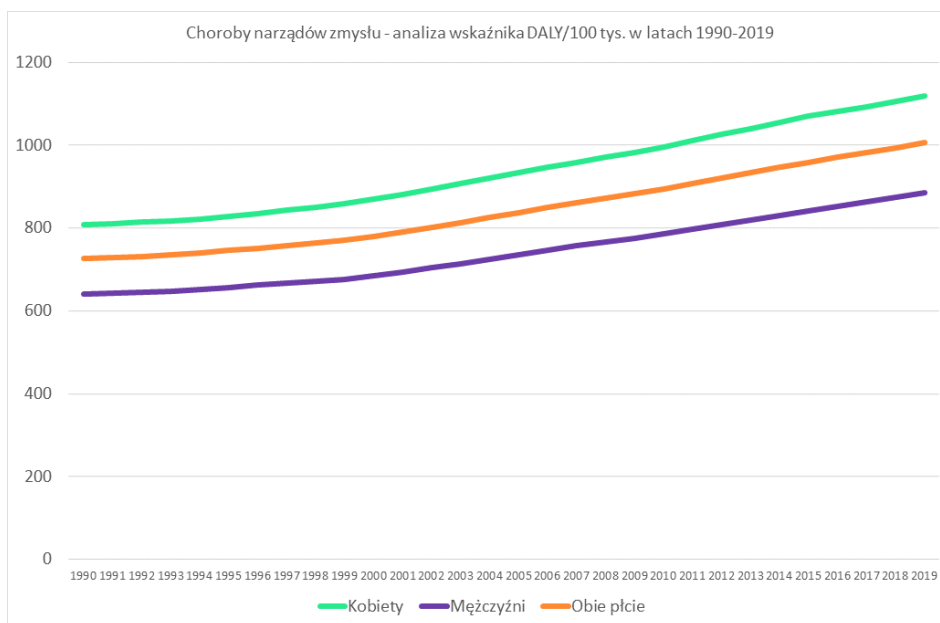


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Choroby narządów zmysłu	Zniekształcenie, poziom 1	pacjent ma niewielkie, widoczne zniekształcenie ciała, które zauważają inne osoby, co powoduje pewien niepokój i dyskomfort.	0.011 (0.005-0.021)
Choroby narządów zmysłu	Zawroty głowy	pacjent doświadcza krótkotrwałych zawrotów głowy i utraty równowagi; pomiędzy napadami martwi się, że mogą wystąpić ponownie.	0.113 (0.074-0.158)
Choroby narządów zmysłu	Choroba zakaźna, ostry epizod, łagodna	pacjent ma stan podgorączkowy oraz odczuwa nieznaczny dyskomfort, ale bez trudności w wykonywaniu codziennych czynności	0.006 (0.002-0.012)
Choroby narządów zmysłu	Choroba zakaźna, ostry epizod, umiarkowana	pacjent ma gorączkę, odczuwa bóle i czuje się osłabiony, co powoduje pewne trudności w wykonywaniu codziennych czynności.	0.051 (0.032-0.074)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Choroby narządów zmysłu

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
DALY	221 938,5 (315 928,0 - 151 467,7)	164 551,1 (234 343,6 - 110 797,8)	386 489,7 (262 328,4 - 551 541,9)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

### 5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.



---

### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Leczenie NK zależy od ciężkości choroby.

W obecności przetrwałych ubytków nabłonka rogówki (ang. persistent epithelial defect, PED) -stadium- terapia ma na celu zapobieganie zajęciu podścieliska i powstawaniu owrzodzeń rogówki, a także wspomaganie gojenia rogówki. W cięższych przypadkach, gdy rozwija się owrzodzenie rogówki (stadium 3), terapia ma na celu zapobieganie lub zatrzymanie perforacji rogówki w celu zachowania wzroku.

Sztuczne łyzy niezawierające konserwantów są stosowane na wszystkich etapach zaawansowania choroby, aby poprawić integralność powierzchni rogówki. Zaleca się stosowanie miejscowych kropli do oczu z antybiotykiem w celu zapobiegania zakażeniu oczu przez NK w stadiach 2 i 3. Różne krople do oczu otrzymane z surowicy autologicznej, surowicy krwi pępowinowej i osocza bogatopłytkowego, były stosowane do wspomagania gojenia rogówki ze względu na wysokie stężenie czynników wzrostu.

Niefarmakologiczne leczenie NK obejmuje terapeutyczne soczewki kontaktowe rogówkowe lub twardówkowe (bandażowe) w przypadku PED. Noszenie soczewek kontaktowych może jednak zwiększać ryzyko wtórnych infekcji.

Zabiegi chirurgiczne są zarezerwowane dla przypadków opornych. Częściowy lub całkowity tarsorrhaphy (tj. nieinwazyjny zabieg chirurgiczny wykonywany w celu częściowego zamknięcia powiek) służy do pokrycia PED i wspomagania gojenia. Alternatywnie, zamknięcie powiek można osiągnąć za pomocą sprężyny powiekowej lub wstrzyknięcia toksyny botulinowej A do mięśnia podnoszącego powiekę. Ponadto płat spojówkowy jest w stanie przywrócić integralność powierzchni oka i zapewnić metaboliczne i mechaniczne wsparcie gojenia rogówki. Zarówno tarsorrhaphy, jak i płat spojówkowy, są skutecznymi zabiegami chirurgicznymi promującymi gojenie rogówki, ale mają słaby efekt kosmetyczny i poświęca się funkcję widzenia.

Przeszczep błony owodniowej jest krótkoterminową opcją leczenia opornych na leczenie neurotroficznymi owrzodzeń rogówki. W przypadku mniejszych perforacji można zastosować klej cyjanoakrylowy, natomiast większe ubytki wymagają keratoplastyki lamelarniej lub penetrującej. Wskaźnik powodzenia przeszczepów rogówki u pacjentów z NK jest jednak niski ze względu na brak wsparcia troficznego, co w konsekwencji prowadzi do słabego gojenia się ran i ryzyka nawrotu PED.

Chociaż sztuczne łyzy bez konserwantów i terapeutyczne soczewki kontaktowe mogą być skuteczne w ograniczaniu progresji choroby u pacjentów z stadium 1 do stadium 2 i stadium 3, nie ma leków dopuszczonych dla pacjentów z NK w stadium 2 i 3, którzy są oporni na powyższe zabiegi. Ponadto żadna z opcji leczenia stosowanych w praktyce klinicznej nie może przywrócić unerwienia rogówki i poprawić czucia rogówkowego.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

Sztuczne łyzy niezawierające konserwantów są stosowane na wszystkich etapach zaawansowania choroby, aby poprawić integralność powierzchni rogówki.

Zaleca się stosowanie miejscowych kropli do oczu z antybiotykiem w celu zapobiegania zakażeniu oczu w stadium 2 i 3.

Eksperymentalnie, do wspomagania gojenia rogówki stosuje się różne krople krwiopochodne uzyskane z autologicznej surowicy, surowicy krwi pępowinowej i osocza bogatopłytkowego, ze względu na wysokie stężenie czynników wzrostu

Niefarmakologiczne leczenie NK obejmuje terapeutyczne soczewki kontaktowe rogówkowe lub twardówkowe (bandażowe) w przypadku PED. Noszenie soczewek kontaktowych może jednak zwiększać ryzyko wtórnych infekcji.

Zabiegi chirurgiczne są zarezerwowane dla przypadków opornych. Częściowy lub całkowity tarsorafia służy do wspomagania gojenia. Alternatywnie, zamknięcie powiek można osiągnąć za pomocą sprężyny powiekowej lub wstrzyknięcia toksyny botulinowej A do mięśnia podnoszącego powiekę. Ponadto płat spojówkowy jest w stanie przywrócić integralność powierzchni oka i zapewnić metaboliczne i mechaniczne wsparcie gojenia rogówki. Zarówno tarsorafia, jak i płat spojówkowy są skutecznymi zabiegami chirurgicznymi promującymi gojenie rogówki, ale mają słaby efekt kosmetyczny i poświęca się funkcję widzenia.

Przeszczep błony owodniowej jest krótkoterminową opcją leczenia opornych na leczenie neurotroficznymi owrzodzeń rogówki. W przypadku mniejszych perforacji można zastosować klej cyjanoakrylowy, natomiast większe ubytki wymagają keratoplastyki płytkowej lub penetrującej.

### 5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej:

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu.

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu.

### 5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu: Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych.

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

Nie określono aktywnego leku porównawczego.

## 6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 5. Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Częstość NK wg ORPHANET wynosi 1-5/10000, w Europie 1/2380 przypadków. Na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących stanów związanych z NK (tj. opryszczkowe zapalenie rogówki i zabiegi pooperacyjne), częstość występowania oszacowano na 1,6/10000. Wartość ta uwzględniona została w dokumentach przedstawionych przez firmę na potrzeby oceny leku w Niemczech wraz z częstością występowania umiarkowanej lub ciężkiej postaci NK 20-30% (wg opinii ekspertów). Powyższe dane, uwzględnione przez IQWiG, zostały przyjęte na potrzeby oszacowania populacji docelowej w Polsce w niniejszym opracowaniu, z uwzględnieniem liczebności populacji dorosłej wg danych GUS (stan na 31.12.2020). Wielkość populacji docelowej oszacowano uwzględniając częstość występowania choroby 1,6/10000 oraz 25% częstość występowania postaci umiarkowanej lub ciężkiej. Dolną granicę wielkości populacji oszacowano uwzględniając odpowiednio częstości 1/10000 i 20%, a górną 5/10000 i 30%.
Populacja docelowa
1 239
Zakres min-max
620 – 4 643

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

<b>Zapadalność</b>
Brak danych
<b>Źródła</b>
<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&amp;Expert=137596">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&amp;Expert=137596</a> <a href="https://www.iqwig.de/projekte/g17-14.html">https://www.iqwig.de/projekte/g17-14.html</a> <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html</a>
<b>Podsumowanie</b>
Populacja docelowa została oszacowana na 620-4643 osób. Ponieważ choroba jest zaliczana do rzadkich i nie odnaleziono danych dot. zachorowalności, nie oszacowano przyrostu populacji w skali roku.

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Badanie 1

Zastosowana skala oceny Cochrane

**Tabela 6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niejasne
Kompletność danych	niejasne
Selektywne raportowanie wyników	niejasne
Inne czynniki	niejasne

Podsumowanie oceny jakości badania:

W badaniu NGF0214 zidentyfikowano niejasne ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). W przypadku domen „Randomizacja”, „Ukrycie kodu alokacji” i „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko oceniono jako niskie.

Badanie 2

Zastosowana skala oceny Cochrane>

**Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niejasne
Kompletność danych	niejasne
Selektywne raportowanie wyników	niejasne
Inne czynniki	niejasne

Podsumowanie oceny jakości badania:

W badaniu NGF0212 zidentyfikowano niejasne ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). W przypadku domen „Randomizacja”, „Ukrycie kodu alokacji” i „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko oceniono jako niskie.

### 7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego NGF0214 RCT oraz NGF0212 RCT oceniono według narzędzia [Risk of bias Tool 2.0/NICE]. Zidentyfikowano niejasne ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). W przypadku domen „Randomizacja”, „Ukrycie kodu alokacji” i „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko oceniono jako niskie.

## 8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

<b>Badanie 1</b>		
Nazwa badania	An 8-week phase II, multicentre, randomized, double-masked, vehicle controlled, parallel group study with a 24 or 32 week follow-up period to evaluate the efficacy of a formulation containing anti-oxidant of recombinant human nerve growth factor (rhNGF) in 20µg/ml, eye drops solution versus vehicle containing anti-oxidant in patients with Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis (NGF0214)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	nośnik (roztwór do oczu o takim samym składzie jak produkt badany, ale z wyłączeniem rhNGF)
	Okres obserwacji	24 lub 32 tygodni po zakończonym leczeniu
	Okres leczenia	8 tygodni
	Liczba pacjentów	48
Wyleczenie		
Punkt końcowy 1	Całkowite wygojenie przetrwającego ubytku nabłonka (PED) lub owróżnienia rogówki [ramy czasowe: tydzień 8]	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	odsetek pacjentów
	Wartość	40.4
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	14.2
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	66.6
	Wartość p	0,006
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 69.6
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 29.2
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	gr. badana: 69,6% (16/23), gr. kontrolna: 29,2% (7/24) różnica w % całkowitego wygojenia: 40,4% 95% CI: 14,2; 66,6 p=0,006	
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Średnia zmiana BCDVA (ang. Best Corrected Distance Visual Acuity (BCDVA) Score) od wizyty początkowej do tygodnia 8.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	średnia najmniejszych kwadratów
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	0,143
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 6.11
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.53
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	gr. badana: 6,11, gr. kontrolna: 3,53	
Punkt końcowy 2	Całkowita przejrzystość rogówki [w 8. tygodniu]	

	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	% pacjentów
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	0,062
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 22.7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 4.2
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica:		
Opis	gr. badana: 22,7% (5/22), gr. kontrolna: 4,2% (1/24)	
Punkt końcowy 3	Poprawa wrażliwości rogówki wewnątrz zmiany chorobowej (mierzona w milimetrach za pomocą estezjometru Cocheta-Bonneta) (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego >0) (w 8. tygodniu)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	% pacjentów
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	0,458
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 72.2
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 60	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Opis	gr. badana: 72,2%, gr. kontrolna: 60,0%	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	1. Wyniki uzyskane w niekontrolowanym okresie obserwacji należy interpretować ostrożnie.	
Dodatkowe informacje dot.		
Komentarz	<p>1. Jeśli nie doszło do całkowitego wygojenia w 8. tygodniu, pacjenci którzy byli przydzielani do grupy z nośnikiem podczas kontrolowanego okresu leczenia, kwalifikowali się do leczenia rhNGF 20 µg/ml podczas niekontrolowanego okresu leczenia. Pacjenci, całkowicie wyleczeni w 8. lub 16. tygodniu, z nawracającym PED lub owrzodzeniem rogówki, mogli otrzymać otwarte leczenie nawrotów cenegerminą przez 8 tygodni, według uznania badacza.</p> <p>2. Łącznie 33 randomizowanych pacjentów (33/48=68,8%) ukończyło 8-tygodniowy okres leczenia kontrolowanego: 18 (18/24=75,0%) pacjentów w ramieniu z rhNGF i 15 (15/24=62,5%) pacjentów w grupie kontrolnej. 7 pacjentów z ramienia z nośnikiem uznano za niecałkowicie wyleczonych w 8 tygodniu i kontynuowali badanie w ramach niekontrolowanego okresu leczenia z rhNGF przez 8 tygodni. Dodatkowo, 6 pacjentów z grupy z nośnikiem przedwcześnie zakończyło okres leczenia kontrolowanego i kontynuowało badanie w ramach leczenia niekontrolowanego z rhNGF. W związku z tym 13 pacjentów, przydzielonych losowo do początkowego leczenia nośnikiem, otrzymało co najmniej pojedynczą dawkę rhNGF w okresie leczenia niekontrolowanego.</p> <p>3. Większość pacjentów (33; 68,8%) miało stadium 2 NK, w tym 15 (62,5%) w grupie rhNGF w porównaniu do 18 (75,0%) w grupie nośnika. Stadium 3 miało 9 pacjentów (37,5%) w grupie rhNGF w porównaniu z 6 (25,0%) w grupie nośnika. 4. Większość pacjentów otrzymywała wcześniej leki okulistyczne: 91,3% w grupie rhNGF i 79,2% w grupie nośnika. Najczęstszymi wcześniejszymi lekami były: sztuczne łzy (39,1% w grupie rhNGF i 33,3% w grupie nośnika), gancyklowir (26,1% tylko w grupie rhNGF), moksyfloksacyna (17,4% i 25,0%) oraz octan prednizolonu (39,1% i 16,7%). 5. Odsetek mężczyzn w poszczególnych ramionach wynosił: ramię z rhNGF: 41,7%, ramię kontrolne: stadium 2: 37,5%.</p>	

Wyniki dla punktów końcowych związanych z całkowitym wygojeniem rogówki wykazały przewagę cenegerminy nad nośnikiem, który stanowił grupę kontrolną. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych nie były istotne statystycznie.

<b>Badanie 2</b>		
Nazwa badania	An 8-week Phase I/II, Multicentre, Randomized, Double-masked, Vehicle-controlled Parallel-group Study with a 48-or 56-week Follow-up Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Doses (10 µg/ml and 20 µg/ml) of Recombinant Human Nerve Growth Factor (rhNGF) Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients with Stage 2 and 3 of Neurotrophic Kerati (NGF0212)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	nośnik (roztwór do oczu o takim samym składzie jak produkt badany, ale z wyłączeniem rhNGF)
	Okres obserwacji	48 lub 56 tygodni po zakończonym leczeniu
	Okres leczenia	8 tygodni
	Liczba pacjentów	174
<b>Wyleczenie</b>		
Punkt końcowy 1	Odsetek pacjentów osiągających wygojenie przetrwałego ubytku nabłonka (PED, Persistent Epithelial Defect) lub owróżnienia rogówki [ramy czasowe: po 4 tygodniach leczenia]	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	różnica w % pacjentów z całkowitym wygojeniem
	Wartość	38.4
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 58
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 19.6
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	gr. badana: 58% (29/52), gr. kontrolna: 19,6% (10/52) różnica w % całkowitego wygojenia: 38,4% 97,06% CI: 18,96; 57,83 p <0,001	
Punkt końcowy 2	Odsetek pacjentów doświadczających całkowitego wygojenia przetrwałego ubytku nabłonka (PED) lub owróżnienia rogówki [ramy czasowe: 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia]	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	różnica w % pacjentów z całkowitym wygojeniem
	Wartość	30.9
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	0,002
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 74
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 43.1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	gr. badana: 74% (37/52), gr. kontrolna: 43,1% (22/52) różnica w % całkowitego wygojenia: 30,9% 97,06% CI: 10,60; 51,13 p=0,002	
<b>Punkty końcowe zastępcze / surogaty</b>		
Punkt końcowy 1	Całkowita przejrzystość rogówki [po 4 tygodniach leczenia]	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	różnica w % pacjentów
	Wartość	14.4
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2.05
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	26.78

	Wartość p	0,097
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 19.5
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 7.1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	gr. badana: 19,5% (8), gr. kontrolna: 7,1% (3) różnica w %: 14,4% 95% CI: -2,05, 26,78 p=0,097	
Punkt końcowy 2	Całkowita przejrzystość rogówki [po 8 tygodniach leczenia]	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	różnica w % pacjentów
	Wartość	11.4
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-4.08
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	26.93
	Wartość p	0,157
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 21.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 10
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	gr. badana: 21,4% (9), gr. kontrolna: 10% (4) różnica w %: 11,4% 95% CI: -4,08, 26,93 p=0,157	
Punkt końcowy 3	Poprawa wrażliwości rogówki wewnątrz zmiany chorobowej (mierzona w milimetrach za pomocą estezjometru Cocheta-Bonnet) (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego >0) (w 8 tygodniu)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	różnica w % pacjentów
	Wartość	7.9
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-12.13
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	27.92
	Wartość p	0,442
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 76.3
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 68.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	gr. badana: 76,3% (29), gr. kontrolna: 68,4% (26)	
Punkt końcowy 4	Średnia zmiana BCDVA (ang. Best Corrected Distance Visual Acuity (BCDVA) Score) od wizyty początkowej do tygodnia 4.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	średnia najmniejszych kwadratów
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	nie podano
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 11.3
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 4.8
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:

	Opis	gr. badana: 11,3, gr. kontrolna: 4,8 p - nie podano
Punkt końcowy 5	Średnia zmiana BCDVA (ang. Best Corrected Distance Visual Acuity (BCDVA) Score) od wizyty początkowej do tygodnia 8.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	różnica w średnich najmniejszych kwadratów
	Wartość	5
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2.9
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	12.88
	Wartość p	0,213
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 11.9
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 6.9
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
Przedział ufności (95%CI) - górna granica:		
Opis	gr. badana: 11,9, gr. kontrolna: 6,9 różnica w średnich: 5,0 95% CI: -2,90, 12,88 p=0,213	
Punkt końcowy 6	Poprawa wrażliwości rogówki wewnątrz zmiany chorobowej (mierzona w milimetrach za pomocą estezjometru Cocheta-Bonneta) (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego >0) (w 4 tygodniu)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	różnica w % pacjentów
	Wartość	-2.3
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-24.01
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	19.4
	Wartość p	0,835
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 61.1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 63.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
Przedział ufności (95%CI) - górna granica:		
Opis	gr. badana: 61,1% (22), gr. kontrolna: 63,4% (26)	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	1. Wyniki uzyskane w niekontrolowanym okresie obserwacji należy interpretować ostrożnie. 2. W badaniu NGF0212 nośnik i substancja badana nie zawierały przeciwutleniacza metioniny. W badaniu NGF0214, zarówno nośnik, jak i substancja badana zawierały metioninę, co odpowiada składowi zatwierdzonego leku.	
Dodatkowe informacje dot.		
Komentarz	<p>1. Wszyscy pacjenci całkowicie wyleczeni w 8. tygodniu (w tym ci otrzymujący aktywne leczenie) kwalifikowali się do innego cyklu leczenia w przypadku nawrotu w okresie obserwacji.</p> <p>2. Okres obserwacji wynosił 48 tygodni dla pacjentów, którzy: - zostali początkowo zrandomizowani do ramion z rhNGF (10 µg/ml lub 20 µg/ml), niezależnie od tego, czy u pacjenta doszło do całkowitego wygojenia w 8. tygodniu, - byli początkowo zrandomizowani do grupy kontrolnej i, u których uzyskano wygojenie w 8. tygodniu.</p> <p>3. Okres obserwacji wynosił 56 tygodni dla pacjentów, którzy początkowo zostali zrandomizowani do ramienia z nośnikiem i, u których nie uzyskano wygojenia w 8. tygodniu. Pacjenci ci zostali losowo przydzieleni do leczenia rhNGF (10 µg/ml lub 20 µg/ml) przez 8 tygodni (od 8 tygodnia do 16 tygodnia) – określono to niekontrolowanym okresem leczenia.</p> <p>4. Łącznie 156 pacjentów zostało losowo przydzielonych do kontrolowanego okresu leczenia: 52 pacjentów w każdej z grup. Spośród 156 zrandomizowanych pacjentów, łącznie 109 pacjentów (69,9%) przeszło do 48-tygodniowego okresu obserwacji. W sumie 52 pacjentów (33,3%) zostało przedwcześnie wycofanych z badania, w tym nieco więcej w aktywnych ramionach w porównaniu z nośnikiem (grupa z 10 µg/ml rhNGF: 36,5%, grupa z 20 µg/ml rhNGF: 36,5%, grupa kontrolna: 26,9%). Spośród 52 pacjentów, którzy zostali początkowo przydzieleni losowo do grupy kontrolnej podczas 8-tygodniowego okresu leczenia kontrolowanego, w sumie 23 pacjentów (44,2%) przydzielono losowo do niekontrolowanego okresu leczenia w tygodniu 8.: 10 pacjentów przydzielono losowo do grupy z rhNGF 10µg/ml i 13 pacjentów przydzielono losowo do grupy z rhNGF 20 µg/ml. Spośród tych 23 pacjentów, 22 pacjentów (95,7%) weszło do 56-tygodniowego okresu obserwacji: 9 pacjentów w grupie rhNGF 10 µg/ml i 13 pacjentów w grupie rhNGF 20 µg/ml. Badanie ukończyło łącznie 16 pacjentów (69,6%).</p> <p>5. Odsetek pacjentów z poszczególnymi stadiami NK w ramionach wynosił: ramię z rhNGF 20 µg/ml: stadium 2: 51,9%, stadium 3: 48,1%, ramię kontrolne: stadium 2: 53,8%, stadium 3: 46,2%.</p>	



6. Najczęstszymi wcześniejszymi terapiami były: miejscowe antybiotyki (61,5% w grupie rhNGF i 63,5% w grupie nośnika), sztuczne łyżele/maści (55,8% w grupie rhNGF i 50,0% w grupie nośnika), sztuczne łyży bez konserwantów/żele/maści (38,5% w grupie rhNGF i 46,2% w grupie nośnika), terapeutyczna soczewka kontaktowa (44,2% w grupie rhNGF i 21,2% w grupie nośnika).
7. Odsetek mężczyzn w poszczególnych ramionach wynosił: ramię z rhNGF 20 µg/ml: 42,3%, ramię kontrolne: stadium 2: 32,7%.

Wyniki dla punktów końcowych związanych z całkowitym wygojeniem rogówki wykazały przewagę cenegerminy nad nośnikiem, który stanowił grupę kontrolną. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych nie były istotne statystycznie.

Profil bezpieczeństwa leku Oxervate (cenegermina) stosowanego w leczeniu umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych, oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki, leczonych produktem leczniczym OXERVATE podczas badań klinicznych należy ból oka (11,1 %), zapalenie oka (8,3%), które może obejmować stan zapalny komory przedniej oka i krwotok do komory przedniej oka, zwiększone łzawienie (5,6%), z objawami takimi jak wydzielina oczna; ból powiek (5,6 %) i wrażenie obecności ciała obcego w oku (5,6%).

Ból oka był najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym; kolejne to podrażnienie oka i nieprawidłowe odczucie w oku, w zakresie całej populacji leczonej produktem leczniczym (tj. populacji włączonej do badań klinicznych również w związku ze wskazaniami innymi niż neurotroficzne zapalenie rogówki).

## 9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

## 10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii: TAK. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 8. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
IQWiG, 2019, Niemcy, <a href="https://www.iqwig.de/suche/#searchQuery=query=oxervate=1=10=score=desc=de=all">https://www.iqwig.de/suche/#searchQuery=query=oxervate=1=10=score=desc=de=all</a> <a href="https://www.iqwig.de/download/g17-14_cenegermin_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v_v1-0.pdf?rev=187425">https://www.iqwig.de/download/g17-14_cenegermin_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v_v1-0.pdf?rev=187425</a>	odstąpiono od oceny	G-BA ocenia zakres dodatkowej korzyści medycznej.
G-BA, 2018, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/3">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/3</a>	pozytywna	W ogólnej ocenie ustalono niewymierną dodatkową korzyść medyczną.

26/#beschluesse <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4967/2018-05-03_AM-RL-XII_Cenegermin-D-329_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4967/2018-05-03_AM-RL-XII_Cenegermin-D-329_TrG.pdf</a>		
SMC, 2018, Szkocja <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cenegermin-oxervate-non-sub-smc2124/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cenegermin-oxervate-non-sub-smc2124/</a>	odstąpiono od oceny	W styczniu 2020 Dompé farmaceutici S.p.A potwierdził, że licencja na dystrybucję cenegermin (Oxervate) została zakończona w Wielkiej Brytanii. Zgodnie z tym rekomendacja SMC została usunięta ze strony internetowej.
HAS SANTE, 2018, Francja <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2820103/en/oxervate-cenegermin-recombinant-human-nerve-growth-factor">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2820103/en/oxervate-cenegermin-recombinant-human-nerve-growth-factor</a>	pozytywna	Znacząca korzyść kliniczna w leczeniu neurotroficznego zapalenia rogówki i niewielka kliniczna wartość dodana w zwykłym postępowaniu.
NICE, 2018, Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta532">https://www.nice.org.uk/guidance/ta532</a> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta532/documents/final-appraisal-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/ta532/documents/final-appraisal-determination-document</a>	odstąpiono od oceny	Wycofano wytyczne, ponieważ cenegermina (Oxervate) nie jest już dostępna w Wielkiej Brytanii. W ramach wcześniejszej oceny NICE cenegermina nie była zalecana do leczenia umiarkowanego lub ciężkiego neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych ze względu na nieznane długoterminowe skutki działania leku oraz niepewności związane z szacowaniem opłacalności, tj. błędy w kosztach, nieprawdopodobne założenia w modelu, które mogą wpłynąć na przeszacowanie korzyści jaką niesie cenegeramina.

## 11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

1. Wyniki uzyskane w niekontrolowanym okresie obserwacji należy interpretować ostrożnie.
2. W badaniu NGF0212 nośnik i substancja badana nie zawierały przeciwutleniacza metioniny. W badaniu NGF0214, zarówno nośnik, jak i substancja badana zawierały metioninę, co odpowiada składowi zatwierdzonego leku.
3. Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu.
4. W przypadku części zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odstąpiono od oceny.
5. Zidentyfikowano niejasne ryzyko błędu systematycznego w przypadku większości domen.

## 12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Oxervate.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

---

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 1112 chorych. Najczęściej odnotowywano: zaburzenia związane z narządem wzroku (733) (m.in. ból oczu (517), podrażnienie oczu (164), przekrwienie oka (102), zwiększone łzawienie (79), światłowstręt (72) i obrzęk oczu (67)); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (290) (m.in. problem z pominięciem dawki produktu (106), błędy w trakcie podawania leku (82), problem z używaniem produktu (31)); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (205) (m.in. brak skuteczności leku (68), zgony (31), ból twarzy (21), nawrót choroby (19)).

Na stronie internetowej amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) odnaleziono informację, że wniosek o cenegermin nie został skierowany do komitetu doradczego FDA, ponieważ nie wniósł istotnych, nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności. Wnioskodawca nie przedłożył propozycji REMS (ang. Risk Evaluation and Mitigation Strategies) ani planu zarządzania ryzykiem. DRISK i Dział Produktów Transplantacyjnych i Okulistycznych (DTOP) zgadzają się, że REMS nie jest potrzebny, aby zapewnić, że korzyści z Oxervate przewyższają ryzyko. Komitet Doradczy ds. Leków (ACM) uznał, że ten produkt ma pozytywny profil korzyści do ryzyka w proponowanym wskazaniu: Leczenie neurotroficznego zapalenia rogówki. ACM zauważył, że obecnie sponsor nie zobowiązuje się do prowadzenia długoterminowych badań skuteczności i bezpieczeństwa.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) odnaleziono informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oxervate. Zidentyfikowano 223 przypadków działań niepożądanych, w tym 48 zgonów. Najczęściej występowały: ból oczu (682), podrażnienie oczu (218), problemy z pominięciem dawki leku (160), przekrwienie oczu (135), światłowstręt (95)).

## 13. PIŚMIENNICTWO

Tabela 9 Źródła danych/(Bibliografia

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_pl.pdf</a>
{ <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756456">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756456</a> , <a href="https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(17)31993-0/fulltext">https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(17)31993-0/fulltext</a> , <a href="https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(17)31993-0/fulltext#supplementaryMaterial">https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(17)31993-0/fulltext#supplementaryMaterial</a> , <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227147">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227147</a> , <a href="http">http</a>