



## Rekomendacja nr 63/2014

z dnia 25 lutego 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05% we wskazaniu: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05% we wskazaniu: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady 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.

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**

Produkt leczniczy Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05% nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Z uwagi na szerokie pojęcie jakim jest wskazanie ujęte w zleceniu MZ tj. trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, w toku prac analitycznych zwrócono się o interpretację do ekspertów klinicznych otrzymując odpowiedź, iż mogą to być schorzenia: przewlekłe po przeszczepieniu rogówki, zapalenie punktowate rogówek Thygesona, przewlekłe zapalenie spojówek związane z zespołem suchego oka.

### **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 określaną 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. Podłożem 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 wnioskowanego świadczenia**

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 przypadku zwiększenia wytwarzania łez

u pacjentów, u których produkcja jest zaburzona z powodu zapalenia oka związanego z suchym zapaleniem rogówki.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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 stosuje się leczenie wspomagające tj. substytuty łez, maści, żele nawilżające.

### **Skuteczność kliniczna**

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 (Smarnos 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 komplikacji ocznych w zespole Sjögrena i zespole suchego oka. Cyklosporyna A jest również rekomendowana w olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówek.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie zidentyfikowano informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Restasis (*Ciclosporinum*), krople do oczu a 0,05 % przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPL celem poszukiwania komunikatów na temat zgłaszanych działań niepożądanych. Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w bazach EMA, FDA i URPL.

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

W 2012 r. wydano 33 zgód na import docelowy Restasis (*Ciclosporinum*), łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 106, gdzie 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, gdzie kwota za opakowanie wyniosła 602, 44-1100 PLN (II kwartał 2013 r.).

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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 rekomendację. The Stevens Johnson Syndrome Foundation wydał 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 sespole suchego oka. PTAC wydał natomiast pozytywną rekomendację dla umieszczenie preparatu Restasis na liście leków refundowanych z ograniczeniem do stosowania u pacjentów z ciężką postacią zespołu suchego oka z współwystępującymi chorobami tkanki łącznej.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25 czerwca 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-33/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05% we wskazaniu: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31 e ust. 1 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.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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.

## Piśmiennictwo

1. 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.
2. 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. Analiza weryfikacyjna: Nr: AOTM-DS-431-10/2013.