

**Cyklosporyna (Ikervis®)  
w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki  
u pacjentów z zespołem suchego oka**

Analiza kliniczna



Warszawa  
2018



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Santen Oy S.A. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Santen Oy S.A.  
Al. Jerozolimskie 162  
02-342 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]



## **SPIS TRESCI**

<b>SPIS TRESCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>9</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>11</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>17</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>18</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>20</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	20
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	21
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	22
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	23
3.5 Metody syntezy danych .....	25
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>27</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....	27
4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy .....	27
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	28
4.2.1 Metodologia badań włączonych do analizy klinicznej.....	34
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	38
4.2.3 Opis populacji .....	42
4.2.4 Opis punktów końcowych .....	46
4.2.4.1 Barwienie się rogówki i spojówki.....	49
4.2.4.2 Dyskomfort oczny.....	49
4.2.4.3 Zużycie preparatów sztucznych łez.....	50
4.2.4.4 Ogólna ocena skuteczności wg badacza.....	50
4.2.4.5 Test Schirmera .....	50
4.2.4.6 Czas przerwania filmu łzowego .....	51
4.2.4.7 Jakość życia zależna od zdrowia (HRQL) oceniona kwestionariuszem NEI-VFQ-25.....	51
4.2.5 Ocena skuteczności leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem.....	52
4.2.5.1 Badanie SANSIKA .....	52
4.2.5.1.1 Wyniki fazy randomizowanej .....	52

---

4.2.5.1.2	Wyniki fazy otwartej SANSIKA OLE.....	57
4.2.5.1.3	Badanie Post-SANSIKA .....	60
4.2.5.2	Badanie SICCANOVE .....	61
4.2.5.3	Łączna analiza danych z badania SANSIKA i badania SICCANOVE.....	62
4.2.6	Ocena bezpieczeństwa leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem .....	64
4.2.7	Ocena leku Ikervis® w porównaniu z lekiem Restasis® .....	70
4.2.7.1	Możliwość porównania pośredniego leków Ikervis® i Restasis®.....	70
4.2.7.2	Różnice między nośnikiem leku Ikervis® i nośnikiem leku Restasis® .....	71
4.2.7.3	Zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis® i leku Restasis® w porównaniu z nośnikiem.....	72
4.2.7.3.1	Skuteczność.....	72
4.2.7.3.2	Bezpieczeństwo.....	75
4.2.8	Ocena leku Ikervis® w porównaniu z lekami recepturowymi zawierającymi cyklosporynę .....	77
4.2.9	Ocena leku Ikervis® w porównaniu z kortykosteroidami w postaci kropli do oczu..	77
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>79</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody.....	79
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	80
6.2.1	Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy klinicznej.....	80
6.2.2	Wyniki badań RCT leku Ikervis®.....	81
6.2.2.1	Istotność statystyczna różnic zaobserwowanych w badaniach klinicznych .....	83
6.2.2.2	Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego leków Ikervis® i Restasis® .....	84
6.2.2.3	Wynik porównania jakościowego leków Ikervis® i Restasis® .....	85
6.2.3	Porównanie leku Ikervis® z lekami recepturowymi zawierającymi cyklosporynę oraz kortykosteroidami w postaci kropli do oczu .....	88
6.3	Wyniki innych analiz .....	88
6.3.1	Wyniki badań farmakokinetycznych.....	88
6.3.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych.....	88
6.3.3	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	90
<b>7</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>92</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>93</b>

---

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 03.08.2018 r.....	93
8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny w bazie EMBASE na dzień 03.08.2018 r.....	94
8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny w bazie Cochrane na dzień 03.08.2018 r.....	95
8.4 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kortykosteroidów w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 03.08.2018 r.....	96
8.5 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kortykosteroidów w bazie EMBASE na dzień 03.08.2018 r.....	98
8.6 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kortykosteroidów w bazie Cochrane na dzień 03.08.2018 r.....	100
8.7 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).....	102
8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....	106
8.9 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia.....	106
8.10 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w zespole suchego oka.....	107
8.11 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) w zespole suchego oka.....	107
8.12 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia.....	108
8.13 Skala AMSTAR.....	109
8.14 Skala AMSTAR 2.....	111
8.15 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.....	115
8.16 Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane.....	116
8.17 Skala oksfordzka.....	118
8.18 Kwestionariusz diagnostyczny: wskaźnik choroby powierzchni oka OSDI.....	119
8.19 Kwestionariusz <i>National Eye Institute Visual Function Questionnaire</i> (NEI-VFQ).....	121
8.20 Badania pierwotne leku Restasis®.....	129
8.20.1 Metodologia badań włączonych do analizy klinicznej.....	130
8.20.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	133
8.20.3 Opis populacji.....	137
8.20.4 Opis punktów końcowych.....	142
8.20.5 Ocena skuteczności.....	143

---

8.20.6 Ocena bezpieczeństwa .....	147
8.21 Badania pierwotne leków recepturowych w postaci kropli do oczu zawierających cyklosporynę.....	148
8.21.1 Opis zidentyfikowanych badań .....	148
8.22 Badania pierwotne kortykosteroidów w postaci kropli do oczu .....	168
8.22.1 Opis zidentyfikowanych badań .....	168
8.23 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012r.) .....	190
<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>192</b>
<b>SPIS RYCIN.....</b>	<b>194</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>195</b>



## SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>available case analysis</i> )
AT	sztuczne łzy (ang. <i>artificial tears</i> )
CsA	cyklosporyna A
CFS	barwienie rogówki fluoresceiną (ang. <i>corneal fluorescein staining</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FAS	subpopulacja pacjentów poddana pełnej analizie (ang. <i>full analysis set</i> )
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FLM	fluorometolon
FLU	flurbiprofen
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
ITT	grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
LOCF	brakujący wynik zastąpiony ostatnim dostępnym (ang. <i>last observation carried forward</i> )
m.	mediana
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. <i>minimal clinically important difference</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i> )
NNH	liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i> )
OSDI	wskaźnik zaburzeń powierzchni oka (ang. <i>ocular surface disease index</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
PP	grupy wyodrębnione zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol</i> )
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
SANSIKA	akronim badania klinicznego III fazy leku Ikervis® przeprowadzonego w populacji pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka
SAS	zestaw analiz bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SICCANOVE	akronim badania klinicznego III fazy leku Ikervis® przeprowadzonego w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>standardized mean difference</i> )
śr.	średnia
TBUT	czas przerwania filmu łzowego (ang. <i>tear break-up time</i> )
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i> )
ZSO	zespół suchego oka

## **STRESZCZENIE**

### **Tło kliniczne**

Zespół suchego oka (ZSO) jest wieloczynnikową chorobą łez i powierzchni oka, której wynikiem są: objawy dyskomfortu oczu, zaburzenie widzenia oraz niestabilność filmu łzowego, która może skutkować uszkodzeniem powierzchni oka. Towarzyszy mu również zwiększona osmolarność filmu łzowego i stan zapalny powierzchni oka.

Ikervis® jest lekiem w postaci kropli do oczu, zawierającym cyklosporynę w stężeniu 0,1%. Cyklosporyna (znana też jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem immunomodulującym o działaniu immunosupresyjnym.

### **Cel opracowania**

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ikervis® (cyklosporyna 0,1% w postaci kropli do oczu) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu zespołu suchego oka u osób dorosłych, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. W ramach analizy klinicznej komparatorami leku Ikervis® są: lek Restasis® (cyklosporyna 0,05% w postaci kropli do oczu), leki recepturowe w postaci kropli do oczu z cyklosporyną, kortykosteroidy w kroplach do oczu zarejestrowane w Polsce (deksametazon, fluorometolon, loteprednol) oraz nośnik leku (interwencja porównawcza w badaniach RCT; komparator na potrzeby porównania pośredniego).

### **Metody**

W dniu 03.08.2018 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w leczeniu zespołu suchego oka w bazach medycznych MEDLINE, EMBASE i Cochrane oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Powyższe źródła danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) oraz leków recepturowych w postaci kropli do oczu z cyklosporyną w leczeniu zespołu suchego oka.

Dnia 03.08.2018 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kortykosteroidów zarejestrowanych w Polsce (deksametazon, fluorometolon, loteprednol) w leczeniu zespołu suchego oka w bazach medycznych MEDLINE, EMBASE i Cochrane.

## **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

W toku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w leczeniu zespołu suchego oka odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy – Hoy 2017. Przegląd ten opierał się na tych samych badaniach randomizowanych, które włączono do niniejszej analizy. Wnioski z przeglądu Hoy 2017 wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo cyklosporyny 0,1% w leczeniu zespołu suchego oka, jednak ze względu na m.in. brak szczegółowego opisu przeprowadzenia przeglądu i niewystarczającego opisu włączonych badań, jest to przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości.

## **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

### *Dostępne dane*

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) odnaleziono 3 publikacje pełnotekstowe: badania RCT SANSIKA, w którym wzięli udział pacjenci z ciężkim ZSO, fazy przedłużonej badania SANSIKA (SANSIKA OLE) oraz badania RCT SICCANOVE, w którym wzięli udział pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO. Odnaleziono także 3 abstrakty konferencyjne prezentujące dodatkowe dane z badań SANSIKA i SICCANOVE oraz badania Post-SANSIKA będącego dwuletnią fazą obserwacyjną utrzymywania się efektu terapeutycznego u pacjentów po zakończeniu badania SANSIKA. Nie odnaleziono badań przedstawiających wyniki efektywności praktycznej leku Ikervis®.

W toku wyszukiwania badań pierwotnych leku Restasis® nie odnaleziono badań RCT przeprowadzonych w populacji z ciężkim ZSO, o etiologii choroby zbliżonej do obserwowanej w badaniach SANSIKA i SICCANOVE. Odnaleziono jedynie badanie RCT leku Restasis® przeprowadzone w populacji z jąglicą (ze względu na odmienną populację pacjentów – nie włączone do przeglądu). Ponadto odnaleziono badania RCT w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, których metodologię oraz charakterystykę próby badanej oceniono względem podobieństwa z badaniami leku Ikervis®.

Podczas wyszukiwania badań opisujących leki recepturowe w postaci kropli do oczu zawierających cyklosporynę oraz tych dotyczących kortykosteroidów w postaci kropli do oczu, nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy. Ze względu na zbyt krótki czas trwania badań, nieadekwatny komparator lub nieadekwatną populację, porównanie wyników powyższych badań z wynikami badań leku Ikervis® nie było możliwe.

### *Charakterystyka zakwalifikowanych badań leku Ikervis®*

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 2 badania RCT leku Ikervis® (SANSIKA i SICCANOVE), w których komparatorem był nośnik leku. Obydwa badania

przeprowadzono w populacji europejskiej. W badaniu SANSIKA wzięto udział 245 pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka (stopień 4. barwienia się rogówki fluoresceiną wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej). Natomiast w badaniu SICCANOVE wzięto udział 492 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka (stopień między 2. a 4. barwienia się rogówki fluoresceiną wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej). W obu badaniach faza randomizowana trwała 6 miesięcy. Dodatkowo pacjenci w badaniu SANSIKA po zakończeniu leczenia w fazie randomizowanej mogli rozpocząć leczenie w ramach 6-miesięcznej fazy otwartej. Do fazy przedłużonej badania (SANSIKA OLE), zostało włączonych 207 pacjentów po zakończeniu 6-miesięcznego badania SANSIKA. Fazę przedłużoną badania SANSIKA ukończyło 177 pacjentów, dostarczając informacji na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa codziennego stosowania leku Ikervis® przez okres do 12 miesięcy. Dodatkowe dane dotyczące utrzymywania się efektu leczniczego leku Ikervis® u pacjentów z ciężkim ZSO, leczonych badanym lekiem przez 6 - 12 miesięcy (w badaniach SANSIKA i SANSIKA OLE) uzyskano z abstraktu konferencyjnego opisującego dwuletnią fazę obserwacyjną - Post-SANSIKA.

#### *Charakterystyka zakwalifikowanych badań leku Restasis®*

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 2 badania RCT leku Restasis® w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, w których interwencją porównawczą był nośnik leku (Sall 2000 oraz Stevenson 2000). Zarówno badanie Sall 2000, jak i Stevenson 2000 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych. Wielkość populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO wyniosła 90 pacjentów w badaniu Stevenson 2000 oraz 877 pacjentów w badaniu Sall 2000. U wszystkich pacjentów występował co najmniej umiarkowany stopień uszkodzenia powierzchni rogówki. Faza randomizowana w badaniu Sall 2000 trwała 6 miesięcy. W badaniu Stevenson 2000 faza randomizowana trwała 12 tygodni, a po niej następowała 4-tygodniowa obserwacja pacjentów. Po zakończeniu fazy randomizowanej w badaniu Sall 2000 pacjenci mogli zostać włączeni do 3-letniej fazy przedłużonej badania, podczas której otrzymywali cyklosporynę 0,1% w postaci emulsji anionowej.

#### *Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego leków Ikervis® i Restasis®*

Możliwość porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis® z lekiem Restasis®, w populacji z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO, jest ograniczona. Główną przeszkodą jest brak badań RCT leku Restasis® w populacji z ciężkim ZSO o etiologii zbliżonej do obserwowanej w badaniu SANSIKA. Do przeprowadzenia porównania pośredniego mogłoby posłużyć badanie leku Ikervis® SICCANOVE i badanie leku Restasis® Sall 2000 (podobna populacja i czas obserwacji). Jednakże w powyższych badaniach leki nie zostały porównane względem wspólnego komparatora. Składy nośników leków Ikervis® i Restasis® znacznie się między sobą

różnią co wpływa m.in.: na czas utrzymywania się nośnika na powierzchni oka, a tym samym zmniejszanie objawów ZSO. Ponadto w powyższych badaniach stosowano różne skale do oceny tego samego parametru, np.: barwienia się rogówki fluoresceiną, czy oceny wydzielania łez testem Schirmera, co dodatkowo utrudnia analizę różnic obserwowanych między grupami. Wreszcie, w obu badaniach populację stanowili pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO, więc porównanie pośrednie nie dotyczyłoby bezpośrednio wnioskowanego wskazania.

Ze względu na liczne ograniczenia przedstawione powyżej w ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono porównania ilościowego leków Ikervis® i Restasis®. Ograniczono się do porównania jakościowego.

### *Porównanie jakościowe skuteczności i bezpieczeństwa leków Ikervis® i Restasis®*

Zarówno w badaniach leku Ikervis®, jak i badaniach leku Restasis®, wykazano przewagę leku nad nośnikiem pod względem poprawy stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną. W badaniach leku Ikervis® różnice średnich zmian stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną między grupami, ocenionych w zmodyfikowanej 7-punktowej skali oksfordzkiej (wartości od 0 do 5), po 6 miesiącach leczenia wynosiły:

- -0,35 ( $p<0,05$ ) i -0,33 ( $p<0,05$ ) w badaniu SANSIKA odpowiednio dla danych skorygowanych i danych obserwowanych,
- -0,22 ( $p<0,01$ ) w badaniu SICCANOVE dla danych skorygowanych.

W badaniu Sall 2000 (Restasis®) po 6 miesiącach terapii różnica średnich zmian między grupami wyniosła -0,23 ( $p<0,01$ ), ocena w 6-punktowej skali oksfordzkiej, wartości od 0 do 5. Wykazano przewagę leku nad nośnikiem pod względem zmniejszania uszkodzenia nabłonka rogówki.

W badaniach leku Ikervis® w ramach analizy *post-hoc* wykazano ponadto znamienne przewagę leku nad nośnikiem pod względem:

- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii wg kryterium CFS-OSDI (badanie SANSIKA; poprawa o co najmniej 3 stopnie CFS i o co najmniej 30% OSDI; OR=2,78;  $p<0,05$ ; RD=11,14;  $p<0,01$ ),
- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach wg kryterium CFS (badanie SANSIKA; poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS; OR=3,33;  $p<0,001$ ; RD=21,43;  $p<0,001$ ).

Ponadto w badaniu SICCANOVE znamienne większy odsetek pacjentów stosujących Ikervis® (50,2%) odpowiedział na leczenie wg kryterium VAS (poprawa o co najmniej 25% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS), w porównaniu z pacjentami otrzymującymi nośnik (42%;  $p<0,05$ ).

W badaniach leku Restasis® wykazano natomiast znamienne przewagę leku nad nośnikiem pod względem zmiany wyniku testu Schirmera ze znieczuleniem po 6 miesiącach terapii (badanie Sall 2000; MD=0,48;  $p<0,001$ , skala 5-punktowa).

Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi zarówno w badaniach leku Ikervis® i leku Restasis® były:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane ogółem skutkujące przerwaniem leczenia,
- działania niepożądane ogółem,
- ból oka,
- przekrwienie spojówek.

W badaniach leku Ikervis® odnotowano większe ryzyko wystąpienia:

- działań niepożądanych ogółem (badanie SANSIKA; OR=2,20;  $p<0,05$ ; RD=0,16;  $p<0,01$ ) oraz
- bólu oka (badanie SICCANOVE; OR=2,62;  $p<0,05$ ; RD=0,04;  $p<0,05$ )

podczas 6-miesięcznej terapii lekiem w porównaniu z nośnikiem.

Natomiast w 6-miesięcznym badaniu leku Restasis® (Sall 2000) nie wykazano znamienych różnic między grupami w częstości występowania działań niepożądanych ogółem oraz bólu oka.

Pod względem częstości występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem skutkujących przerwaniem leczenia oraz przekrwienia spojówek nie wykazano znamienych różnic między grupami w badaniach leków Ikervis® i Restasis®.

## **Wnioski**

Porównanie jakościowe zebranych dowodów wskazuje na zbliżoną skuteczność Ikervis® i Restasis® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego ZSO. W badaniach obu leków wykazano znamienne przewagę leku nad nośnikiem pod względem wpływu na regenerację nabłonka rogówki.

Ze względu na niespójność metodologiczną odnalezionych badań pierwotnych porównanie ilościowe skuteczności i bezpieczeństwa leków Ikervis® i Restasis® w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki w zespole suchego oka było niemożliwe do przeprowadzenia.

Z powodu zbyt krótkiego czasu trwania badań, nieadekwatny komparator lub nieadekwatną populację, porównanie wyników badań leków recepturowych

zawierających cyklosporynę oraz kortykosteroidów w postaci kropli do oczu z wynikami badań leku Ikervis® nie było możliwe.



## **1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument - Cyklosporyna 0,1% (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka - analiza problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

## 2 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ikervis® (cyklosporyna 0,1% w postaci kropli do oczu) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu zespołu suchego oka u osób dorosłych, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. Interwencją porównawczą dla leku Ikervis® są: lek Restasis® (cyklosporyna 0,05% w postaci kropli do oczu), leki recepturowe - krople do oczu zawierające cyklosporynę oraz steroidy w kroplach do oczu zarejestrowane w Polsce (deksametazon, fluorometolon i loteprednol).

Analizę wykonano w ramach problemu decyzyjnego, zdefiniowanego zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; Tab. 1).

**Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS.**

Pacjenci	Dorośli pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.
Interwencja	Cyklosporyna 0,1% (Ikervis®), jedna kropla raz na dobę do chorego oka/oczu
Komparatory	Cyklosporyna 0,05% (Restasis®), jedna kropla dwa razy na dobę do chorego oka/oczu Leki recepturowe - cyklosporyna w kroplach do oczu Steroidy w kroplach do oczu zarejestrowane w Polsce (deksametazon, fluorometolon, loteprednol) Nośnik leku (komparator na potrzeby porównania pośredniego)
Punkty końcowe	Ocena skuteczności zostanie przeprowadzona na podstawie poniższych parametrów: stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną, stopnia barwienia się rogówki i spojówki zielenią lizaminy, wyniku testu wydzielania łez Schirmera, czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT, ang. <i>tear film break-up time</i> ), wyniku kwestionariusza OSDI (ang. <i>Ocular Surface Disease Index</i> ), nasilenia dyskomfortu ocznego w skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i> ), odpowiezi na leczenie w ocenie badacza (ang. <i>investigator's global evaluation of efficacy</i> ), zużycia preparatów sztucznych łez, jakości życia pacjentów ocenionej za pomocą kwestionariuszy użytych w badaniach klinicznych. Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie: ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, zdarzeń/działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń/działań niepożądanych oczu oraz systemowych.
Typ badań	Prospektywne badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych, lub naprzemiennych o co najmniej 12-tygodniowym okresie

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

	obserwacji (dla zachowania porównywalności z badaniami leku Ikervis®) Fazy przedłużone badań klinicznych
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej* *uzupełniano o dane z materiałów konferencyjnych
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych w leczeniu zespołu suchego oka:

- cyklosporyny w postaci kropli do oczu,
- kortykosteroidów w postaci kropli do oczu.

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przebiegów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny w postaci kropli do oczu w leczeniu zespołu suchego oka:

- MEDLINE (PubMed): 1966 - 03.08.2018 r.,
- EMBASE (Embase. com): 1980 - 03.08.2018 r.,
- Cochrane Library: do 03.08.2018 r.

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kortykosteroidów w postaci kropli do oczu w leczeniu zespołu suchego oka.:

- MEDLINE (PubMed): 1966 - 03.08.2018 r.,
- EMBASE (Embase. com): 1980 - 03.08.2018 r.,
- Cochrane Library: do 03.08.2018 r.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■ ■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (■■■■ ■■■■).

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do analizy klinicznej.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki w zespole suchego oka (ciężki zespół suchego oka), u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez	dorośli pacjenci z: łagodnym lub umiarkowanym zapaleniem rogówki w zespole suchego oka (łagodny lub umiarkowany zespół suchego oka), urazem oczu, infekcją (wirusową, bakteryjną, grzybiczą) lub stanem zapalnym oczu nie związanym z ZSO, po przebytej operacji oczu lub przebyłym zabiegu laserowym oczu, w krótkim okresie przed rozpoczęciem badania, badania, w których pacjenci z zespołem Sjögrena stanowili ponad 50% uczestników* *u pacjentów z zespołem Sjögrena objawy ZSO są znacznie bardziej nasilone niż u reszty populacji cierpiącej na ZSO2
Interwencja	cyklosporyna 0,1% (Ikervis®), jedna kropla raz na dobę do chorego oka/oczu	dawkowanie leku Ikervis® niezgodne z ChPL
Komparatory	cyklosporyna 0,05% (Restasis®), jedna kropla dwa razy na dobę do chorego oka/oczu, leki recepturowe - cyklosporyna w postaci kropli do oczu, steroidy w kroplach do oczu zarejestrowane w Polsce (deksametazon, fluorometolon, loteprednol), nośnik leku (komparator na potrzeby porównania pośredniego)	dawkowanie leku Restasis® niezgodne z ChPL

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Punkty końcowe	<p>stopień barwienia się rogówki fluoresceiną,</p> <p>stopień barwienia się rogówki i spojówki zielenią lizaminy,</p> <p>wynik testu wydzielenia łez Schirmera,</p> <p>czas przzerwania filmu łzowego,</p> <p>wynik kwestionariusza OSDI,</p> <p>nasilenia dyskomfortu ocznego w skali VAS,</p> <p>odpowiedź na leczenie w ocenie badacza,</p> <p>zużycie preparatów sztucznych łez,</p> <p>jakość życia pacjentów oceniona za pomocą kwestionariuszy użytych w badaniach,</p> <p>bezpieczeństwo i tolerancja leczenia</p>	<p>doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia</p>
Typ badań	<p>prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, o co najmniej 12-tygodniowym okresie obserwacji (dla zachowania porównywalności z badaniami leku Ikervis®),</p> <p>fazy przedłużone badań klinicznych,</p>	<p>randomizowane badania kliniczne o krótkim okresie obserwacji (poniżej 12 tygodni),</p> <p>badania kliniczne bez randomizacji,</p> <p>serie przypadków,</p> <p>opisy przypadków,</p> <p>artykuły przeglądowe i poglądowe</p>
Stan publikacji	<p>badania opublikowane w formie pełnotekstowej*</p> <p>*uzupełniano o dane z materiałów konferencyjnych</p>	<p>badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2011 roku włącznie)</p> <p>raporty badań klinicznych,</p> <p>abstrakty konferencyjne niebędące źródłem dodatkowych danych z badań opublikowanych w formie pełnotekstowej,</p> <p>listy do redakcji</p>
Inne kryteria	<p>publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim</p>	<p>publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski</p>

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.7) przez dwóch autorów opracowania (■ i ■), a następnie sprawdzane niezależnie przez trzeciego badacza (■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

W przypadku badań leku Restasis®, leków recepturowych w postaci kropli do oczu z cyklosporyną oraz kortykosteroidów w kroplach do oczu nie ekstrahowano wyników dla punktów końcowych dotyczących oceny pojedynczych objawów dyskomfortu oczu oraz barwienia się pojedynczych części oka. Wynika to z braku oceny podobnych punktów końcowych w badaniach leku Ikervis®. Ekstrakcja powyższych danych z badań komparatorów nie byłaby przydatna do porównania skuteczności leków.

### **3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań**

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.13).<sup>3</sup> Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt przegląd o wysokiej jakości.

Dodatkowo metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.<sup>4,5</sup> Skala ta uwzględnia ocenę badań w 16 domenach, które dotyczą zagadnień: uwzględnienie elementów PICO w pytaniu badawczym, zdefiniowanie *a priori* metod przeglądu, uzasadnienie kryteriów wyboru typów badań, strategia i selekcja badań, ekstrakcja danych, szczegółowość opisu włączonych badań, metodyka metaanalizy, uwzględnienie ryzyka błędu, heterogeniczności, błędu publikacji w omówieniu wyników. Szczegółowe domeny wraz z kryteriami ich oceny w skali AMSTAR 2 znajdują się w Aneksie 8.138.14. Oceny poszczególnych domen nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku, lecz powinno się rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Autorzy skali AMSTAR 2 proponują schemat interpretacji zakładający identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2),
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4),
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7),
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9),
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11),
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (pozycja 13),
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu w skali AMSTAR 2:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie\*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\*Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali Jadad (aneks 8.15).<sup>6</sup> Ponadto wiarygodność zakwalifikowanych badań pierwotnych oceniono przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane (aneks 8.16).<sup>7</sup>

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).<sup>8</sup>

**Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT.<sup>8</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy



*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT)
	IID	Badanie je dnoramiennie
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim)
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania)
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami (publikacje pełnotekstowe, materiały konferencyjne). Brakujące wartości współczynników istotności statystycznej dla zmiennych dychotomicznych doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera lub testu chi-kwadrat. Brak wartości istotności statystycznej w analizie świadczy o braku takiej danej w publikacji oraz braku możliwości przeprowadzenia samodzielnych obliczeń przez autorów analizy.

W przypadku średnich wartości oszacowanych w badaniach leku Ikervis® ekstrahowano wyniki nieskorygowane ze względu na dostępność takich danych dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, w przeciwieństwie do danych skorygowanych. Skorygowaną wartość przedstawiono wyłącznie dla pierwszorzędowych punktów końcowych.

W przypadku prezentowania w publikacjach parametrów porównawczej oceny efektywności klinicznej (różnicy między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych) wynik ten uwzględniano w analizie klinicznej obok wyniku własnej analizy danych. W dalszej analizie brano pod uwagę wynik własnej analizy.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (*odds ratio, OR*) oraz różnicę ryzyka, jeżeli iloraz szans był istotny statystycznie (ang. *risk difference, RD*). W przypadku, gdy badania charakteryzowały się identycznym okresem obserwacji, obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią różnicę (ang. *mean difference, MD*).

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzono metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM.<sup>9</sup> Wykorzystywano program RevMan wersja 5.3.10.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

#### 4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii cyklosporyną 0,1% w postaci kropli do oczu (Ikervis®) w leczeniu zespołu suchego oka odnaleziono 10 publikacji, z których jedna spełniła kryteria kwalifikacji do przeglądu - Hoy 2017. Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.8, natomiast odrzucone badania wtórne wraz z powodem odrzucenia przedstawiono w aneksie 8.9.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, jakość odnalezionych przeeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów.<sup>3</sup> W związku z publikacją aktualizacji skali AMSTAR, dodatkowo przedstawiono także ocenę według nowej skali - AMSTAR 2.<sup>4</sup>

Zakwalifikowany do analizy przegląd systematyczny Hoy 2017 dotyczył zastosowania cyklosporyny 0,1% w formie kropli do oczu u pacjentów z zespołem suchego oka. Celem przeglądu było omówienie dostępnych danych dotyczących skuteczności farmakologicznej i terapeutycznej oraz bezpieczeństwa stosowania cyklosporynę w emulsji oftalmicznej 0,1% w omawianej populacji pacjentów. Autorzy przeszukali bazy EMBASE, MEDLINE i PubMed w zakresie czasowym od roku 1946 do 16 października 2017 oraz rejestry, bazy danych i strony internetowe badań klinicznych. Do przeglądu włączono dwa badania randomizowane: SICCANOVE i SANSIKA (opisane w dalszej części analizy), jedno badanie przedłużonej fazy otwartej (Post SANSIKA), opisano również wyniki metaanaliz i analiz w podgrupach tych badań oraz wstępne wyniki z francuskiego programu wczesnego dostępu do cyklosporyny 0,1% w zespole suchego oka (na podstawie abstraktu).

Ze względu na brak przeprowadzenia metaanalizy w omawianej publikacji, zaprezentowane w przeglądzie wyniki poszczególnych badań randomizowanych nie będą przytaczane, gdyż do niniejszej analizy włączono te same badania, a ich charakterystyka i wyniki zawarte są w rozdziale 4.2. Ogólne wnioski autora przeglądu wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo cyklosporyny 0,1% w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u osób dorosłych z zespołem suchego oka.

Ocena przeglądu Hoy 2017 wykazała jego bardzo niską jakość (2/11 punktów w skali AMSTAR, ocena krytycznie niska w skali AMSTAR 2). Szczegółową ocenę jakości tego badania za pomocą skali AMSTAR i AMSTAR 2 umieszczono odpowiednio w aneksach 8.13 i 8.14.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace przedstawiające wyniki badań pierwotnych, zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż: polski, angielski, francuski i niemiecki.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) odnaleziono trzy publikacje pełnotekstowe: 2 z badania SANSIKA (SANSIKA i SANSIKA OLE), w którym wzięli udział pacjenci z ciężkim zespołem suchego oka oraz 1 z badania SICCANOVE, w którym wzięli udział pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka. Badanie SICCANOVE w ramach niniejszej analizy stanowiło dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie preparatu Ikervis® w zespole suchego oka. Dane z publikacji pełnotekstowych uzupełniono o wyniki prezentowane w materiałach konferencyjnych:

- abstrakcie konferencyjnym Van Setten 2016<sup>43</sup> - wyniki badania SANSIKA po zakończeniu fazy otwartej (SANSIKA OLE),
- abstrakcie konferencyjnym Leonardi 2017<sup>44</sup> - wyniki badania Post-SANSIKA (dodatkowej dwuletniej fazy obserwacyjnej efektu leczniczego leku Ikervis®) oraz
- abstrakcie konferencyjnym Messmer 2016<sup>46</sup> - wyniki połączonej analizy danych z badań SANSIKA i SICCANOVE.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań cyklosporyny przedstawiono na Ryc. 1. Badania pierwotne preparatu Ikervis® zakwalifikowane do analizy klinicznej zestawiono w aneksie 8.10.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 6 badań leków recepturowych zawierających cyklosporynę w leczeniu pacjentów z zespołem suchego oka. Wśród nich znalazły się 4 badania randomizowane (Baiza-Duran 2010<sup>11</sup>, Jain 2007<sup>12</sup>, Schrell 2012<sup>13</sup>, Shah 2017<sup>14</sup>) oraz 2 badania bez randomizacji (Moon 2007<sup>15</sup>, Wang 2007<sup>16</sup>). Żadne z wymienionych badań nie spełnia jednak kryteriów włączenia do analizy klinicznej, co uniemożliwia porównanie ich wyników z wynikami badań leku Ikervis®. Dokładny opis badań zamieszczono w aneksie 8.21., a powody odrzucenia badań w aneksie 8.12.

Publikacja Baiza-Duran 2010 opisuje wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w Meksyku. 183 pacjentów przydzielono do trzech grup, w których przez 12 tygodni stosowali krople do oczu zawierające 0,05% CsA, 0,1% CsA lub

sam nośnik leku (Sophisen®). Sophisen® to nośnik dla leków ocznych stosowanych miejscowo. Po połączeniu z cyklosporyną, tworzy on monodispersyjny układ koloidalny o cząstkach wielkości 10 nm, co wpływa na stabilność leku nawet po roku przechowywania, jednocześnie zachowując właściwości lecznicze cyklosporyny.<sup>17</sup> Nośnik ten nie jest jednak dostępny i stosowany w Polsce do przygotowywania leków recepturowych, dlatego też wyników zarówno grupy stosującej krople zawierające sam nośnik, jak i CsA przygotowaną na jego podstawie, nie można porównać z wynikami leków stosowanych w Polsce.

Jain 2007 to również opis randomizowanego badania klinicznego, w którym zastosowano metodę grup naprzemiennych w porównaniu działania 2% CsA z nośnikiem (oliwą z oliwek). Pacjenci po 8 tygodniach stosowania jednej z interwencji, zmieniali grupę, w której otrzymywali drugą interwencję. Do badania włączono 30 pacjentów, z których 15 cierpiało na zespół Sjögrena, a pozostałych 15 na chorobę związaną z wydzielaniem łez (APLD, ang. *acquired primary lacrimal disease*). Ze względu na zbyt krótki okres stosowania leku, badanie nie zostało włączone do analizy.

Schrell 2012 to niemieckie badanie, w którym 62 pacjentów, poprzez randomizację, przydzielono do jednej z dwóch grup w celu porównania działania 0,05% CsA z działaniem sztucznych łez u osób cierpiących na umiarkowany do ciężkiego ZSO. Badanie trwało 3 miesiące, a krople z cyklosporyną przygotowano mieszając 2,5 mg CsA z 5 ml oleju. Z powodu nieadekwatnego komparatora (sztuczne łzy), badanie nie zostało włączone do analizy.

W publikacji Shah 2017 opisano 6-tygodniowe randomizowane badanie kliniczne, do którego zakwalifikowano 90 pacjentów z ZSO. Pacjenci po przydzieleniu do jednej z dwóch grup stosowali krople z 0,05% CsA lub z 0,5% karboksymetylocelulozą (CMC). Ze względu na nieodpowiedni komparator badania nie włączono do analizy.

W badaniu Moon 2007 każdy z pacjentów stosował dwie testowane interwencje jednocześnie z podziałem na prawe i lewe oko. Do jednego oka pacjenci stosowali 0,05% CsA przygotowaną z kapsułek Neoral zawierających emulsję z cyklosporyną oraz z soli fizjologicznej. Do drugiego oka podawano krople z 0,08% siarczanem chondroityny oraz 0,06% hialuronianem sodu. W związku z taką metodyką badania, nie zastosowano randomizacji. Badanie trwało od 6 do 8 tygodni i z powodu zbyt krótkiego czasu trwania oraz nieodpowiedniego komparatora nie zostało włączone do analizy.

W badaniu Wang 2007 wzięło udział 15 pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których objawy zespołu suchego oka nie ustępowały pomimo stosowania typowego leczenia (sztuczne łzy, krople z osocza pacjenta, zatyczki punktów łzowych). Pacjentów podzielono na grupę stosującą (oprócz leczenia typowego) 0,05% CsA oraz grupę kontrolną, stosującą tylko dotychczasowe leczenie. Krople z cyklosporyną zostały przygotowane z przepisu: CsA 0,05 g, cyklodekstryna 8,00 g, chlorek sodu 0,695 g, jałowa woda 100 ml. Badanie trwało 1 miesiąc, co uniemożliwia

porównanie badania z badaniami dla leku Ikervis®. Grupę badaną stanowili pacjenci z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GVH), a więc była to grupa nieporównywalna z grupą określoną wskazaniem rejestracyjnym leku Ikervis®.

Pomimo odnalezienia badań opisujących działanie leków recepturowych zawierających cyklosporynę w leczeniu pacjentów z zespołem suchego oka, istnieją zbyt duże rozbieżności w charakterystyce populacji, czasie trwania badań, czy stosowanym komparatorze i nie jest możliwe porównanie wyników powyższych badań z badaniami leku Ikervis®.

W Polsce w leczeniu ZSO zarejestrowane są preparaty zawierające 3 różne kortykosteroidy - loteprednol, deksametazon i fluorometolon. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 publikacji, wszystkie opisywały randomizowane badania kliniczne jednego z trzech powyższych kortykosteroidów (Kheirkhah 2015<sup>18</sup>, Pflugfelder 2004<sup>19</sup>, Sheppard 2014<sup>20</sup>, Avunduk 2003<sup>21</sup> oraz Pinto-Fraga 2016<sup>22</sup>). Badania nie spełniały kryterium czasu obserwacji (minimum 12 tygodni), dlatego nie zostały włączone do analizy klinicznej. Oprócz powyższych badań, opisanych dokładniej w aneksie 8.22., odnaleziono także badanie Lin 2015<sup>23</sup>, w którym 32 pacjentów przydzielono do grup stosujących krople do oczu z 0,5% cyklosporyną lub 0,1% fluorometolonem. Wszyscy zakwalifikowani pacjenci cierpieli na zespół Sjögrena, w związku z czym, pomimo porównania działania cyklosporyny z kortykosteroidem w leczeniu ZSO, badania nie włączono do analizy. Pacjenci z zespołem Sjögrena wykazują objawy zespołu suchego oka o znacznie wyższej intensywności i częstotliwości niż pacjenci cierpiący na ZSO niezwiązany z innymi chorobami<sup>2</sup>, co uniemożliwia porównanie wyników pacjentów z tego badania z wynikami pacjentów z badań leku Ikervis®.

W badaniu Kheirkhah 2015 wzięło udział 60 pacjentów, których przydzielono do 3 grup stosujących przez 4 tygodnie 0,5% loteprednol, preparat połączony 0,5% loteprednolu i 0,3% tobramycyny lub sztuczne łzy.

Pflugfelder 2004 to badanie opisujące 64 dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka i opóźnionym klirensenem łzowym, stosujących przez 4 tygodnie 0,5% loteprednol lub nośnik.

Dłuższym, bo 8-tygodniowym badaniem jest Sheppard 2014, w którym opisano wyniki 118 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, stosujących w grupie interwencji 0,5% loteprednol przez 2 tygodnie, a następnie 0,5% loteprednol i cyklosporynę przez 45 dni lub w grupie komparatora sztuczne łzy przez 2 tygodnie, a następnie sztuczne łzy i cyklosporynę przez 45 dni.

W publikacji Avunduk 2003 nie podano odsetka pacjentów cierpiących na zespół Sjögrena. W tym 30-dniowym badaniu 32 pacjentów powyżej 21 roku życia, z objawami ZSO zostało przydzielonych do jednej z trzech grup - stosującej fluorometolon

w kroplach, sztuczne łzy lub flurbiprofen (niesteroidowy lek przeciwzapalny) w kroplach.

Publikacja Pinto-Fraga 2016 opisuje 22-dniowe porównanie działania 0,1% fluorometolonu z nośnikiem u 40 pacjentów przydzielonych do jednej z dwóch grup. Dodatkowo w trakcie trwania badania wszystkich pacjentów poddano jednorazowej, dwugodzinnej ekspozycji na niekorzystne warunki (nawiew 0,43 m/s), co miało nasilić objawy ZSO.

Nie odnaleziono żadnego badania, w którym opisano zastosowanie kropli do oczu z deksametazonem u pacjentów z ZSO. Kortykosteroid ten zastosowano w badaniu Patane 2011<sup>24</sup>, jednak sposób jego podania (jonoforeza) jest bardzo rzadko wykorzystywany w leczeniu pacjentów z ZSO (ma charakter eksperymentalny) i jednocześnie wyklucza porównanie wyników tego badania z wynikami badań leku Ikervis®.

Pomimo odnalezienia badań opisujących działanie kortykosteroidów w postaci kropli do oczu w leczeniu pacjentów z zespołem suchego oka, istnieją zbyt duże rozbieżności w charakterystyce populacji, czasie trwania badań, czy stosowanym komparatorze i nie jest możliwe porównanie wyników powyższych badań z badaniami leku Ikervis®.

Etapy wyszukiwania i selekcji badań kortykosteroidów w postaci kropli do oczu przedstawiono na Ryc. 2.

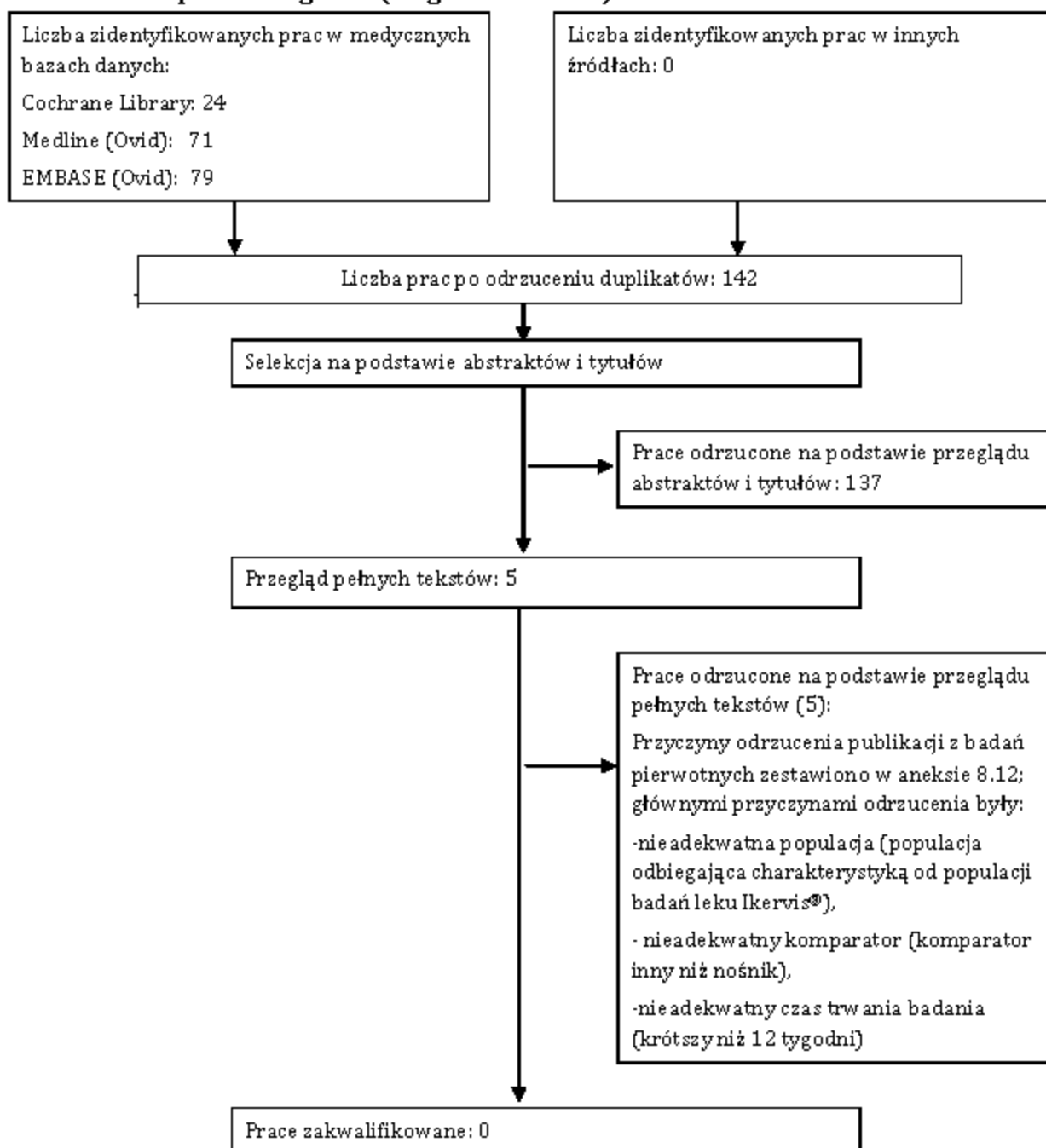
W toku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych i dodatkowych źródeł nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych z badań preparatu Ikervis® dotyczących efektywności praktycznej leku. Jest to zapewne związane z niedawną rejestracją leku w Unii Europejskiej (19.03.2015).<sup>25</sup>

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®), cyklosporyny 0,05% (Restasis®) oraz leków recepturowych w postaci kropli do oczu z cyklosporyną w zespole suchego oka (diagram PRISMA<sup>26</sup>).





Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kortykosteroidów w postaci kropli do oczu w zespole suchego oka (diagram PRISMA<sup>26</sup>).



#### 4.2.1 Metodologia badań włączonych do analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne leku Ikervis® oraz fazę przedłużoną jednego z badań:

- badanie SANSIKA, stanowiące główne źródło danych,
- fazę przedłużoną badania SANSIKA (SANSIKA OLE), stanowiącą główne źródło danych oraz
- badanie SICCANOVE, stanowiące dodatkowe źródło danych.

Populację w badaniu SANSIKA oraz w fazie przedłużonej tego badania stanowiły osoby dorosłe z ciężkim zespołem suchego oka, natomiast w badaniu SICCANOVE populację stanowiły osoby dorosłe z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka.

Oba badania były wielośrodkowymi, europejskimi próbami klinicznymi III fazy. Do badania SANSIKA zrandomizowano 245 pacjentów, natomiast do badania SICCANOVE 492 pacjentów. Oba badania składały się z 2-tygodniowej fazy wymycia oraz 6-miesięcznej fazy randomizowanej. Ponadto w badaniu SANSIKA po zakończeniu fazy randomizowanej rozpoczynała się 6-miesięczna faza otwarta, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali lek Ikervis®. Do fazy przedłużonej badania (SANSIKA OLE), zostało włączonych 207 pacjentów po zakończeniu 6-miesięcznego badania SANSIKA. Fazę przedłużoną badania SANSIKA ukończyło 177 pacjentów, dostarczając informacji na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa codziennego stosowania leku Ikervis® przez okres do 12 miesięcy. Dodatkowe dane dotyczące utrzymywania się efektu leczniczego leku Ikervis® u pacjentów z ciężkim ZSO, leczonych badanym lekiem przez 6 - 12 miesięcy (w badaniach SANSIKA i SANSIKA OLE) uzyskano z abstraktu konferencyjnego opisującego dwuletnią fazę obserwacyjną pacjentów - Post-SANSIKA.

W obu badaniach w ramieniu interwencji pacjenci przyjmowali przed snem jedną kroplę leku Ikervis® (cyklosporyna 0,1%) do każdego oka, natomiast w ramieniu komparatora jedną kroplę nośnika leku (preparatu o takim samym składzie jak Ikervis®, jednak bez substancji czynnej). Dodatkowo w obu badaniach pacjenci mogli stosować dostarczony przez sponsora badania preparat sztucznych łez (w badaniu SANSIKA stosowany w razie konieczności, natomiast w badaniu SICCANOVE stosowany w ilości nie przekraczającej 6 kropli dziennie do każdego oka).

Obu badań nie ukończył zbliżony odsetek zakwalifikowanych pacjentów: 15% pacjentów nie ukończyło badania SANSIKA, natomiast badania SICCANOVE nie ukończyło 17% pacjentów. Faza przedłużona badania SANSIKA nie została ukończona przez 15% włączonych pacjentów.

Szczegółowy opis metodyki włączonych badań przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4 Charakterystyka badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) włączonych do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i bność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Komparator (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
SANSIKA <sup>27</sup>	50 ośrodków w 9 krajach europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Belgia, Wielka Brytania, Szwecja, Austria, Czechy)	245 pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali dowolną ilość badanych substancji	2-tygodniowa faza wycierania + 6-miesięczna faza randomizowana	pacjenci z ciężkim zespołem suchego oka (stopień 4 barwienia powierzchni oka fluoresceiną w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej), którzy nie uzyskali poprawy pomimo leczenia sztucznymi łzami	cyklosporyna A 0,1% (Ikervis®) w postaci kropli do oczu (emulsja kationowa, bez konserwantów), jedna kropla do każdego oka przed snem oraz sztuczne łzy używane w razie konieczności (preparat Larmabak) (N=154)	nośnik leku, jedna kropla do każdego oka przed snem oraz sztuczne łzy używane w razie konieczności (preparat Larmabak) (N=91)	fazy randomizowanej nie ukończyło łącznie 36 (15%) pacjentów, w tym 25 (16%) z grupy cyklosporyny i 11 (12%) z grupy nośnika;	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Komparator (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
SANSIKA OLE <sup>23</sup>	50 ośrodków w 9 krajach europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Belgia, Wielka Brytania, Szwecja, Austria, Czechy)	207 pacjentów włączonych do fazy otwartej	6-miesięczna faza otwarta	pacjenci z ciężkim zespołem suchego oka, po zakończeniu 6-miesięcznego badania SANSIKA	cyklosporyna A 0,1% (Ikervis®) w postaci kropli do oczu, jedna kropla do każdego oka przed snem oraz sztuczne łzy używane w razie konieczności (preparat Larmabak)	-	fazy otwartej nie ukończyło 30 (15%) pacjentów	otwarta faza przedłużona badania SANSIKA
Post-SANSIKA <sup>44</sup>	bd	67 pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku CFS po 6-12 miesiącach stosowania CsA w badaniu SANSIKA i fazy przedłużonej SANSIKA OLE	2-letnia faza obserwacyjna	dorośli pacjenci z ciężkim ZSO, u których wystąpiła poprawa wyniku CFS po 6-12 miesiącach stosowania CsA w badaniu SANSIKA i fazy przedłużonej SANSIKA OLE	-	-	5 pacjentów (7%)	faza obserwacyjna

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Komparator (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
SICCANOVE <sup>29</sup>	61 ośrodków w 6 krajach europejskich (Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania)	492 zrandomizowanych, którzy otrzymali dowolną ilość badanych substancji	2-tygodniowa faza wymycia + 6-miesięczna faza randomizowana	pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka (stopień od 2. do 4. barwienia powierzchni oka fluoresceiną w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej), oporni na standardową terapię (sztuczne łzy, żele lub maści i zatyczki punktów łzowych)	cyklosporyna A 0,1% (Ikervis®) w postaci kropli do oczu (emulsja kationowa, bez konserwantów), jedna kropla do każdego oka przed snem oraz sztuczne łzy nie częściej niż 6 x dziennie po jednej kropli do każdego oka (preparat Larmabak) (N=242)	nośnik leku, jedna kropla do każdego oka przed snem oraz sztuczne łzy nie częściej niż 6 x dziennie po jednej kropli do każdego oka (preparat Larmabak) (N=250)	łącznie badania nie ukończyło 82 (17%) pacjentów, 42 (17%) z grupy cyklosporyny i 40 (16%) z grupy nośnika	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy

#### 4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Wiarygodność zakwalifikowanych badań oceniono przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane.<sup>7</sup> Analizowano ryzyko popełnienia następujących błędów:

- selekcji (ang. *selection bias*) - błąd doboru chorych do porównywanych grup, który powoduje różnicę w ich charakterystyce,
- przeprowadzenia (ang. *performance bias*) - błąd wynikający z różnic w postępowaniu, opiece nad chorymi w porównywanych grupach lub z odmienną ekspozycją na czynniki związane z opieką medyczną, które mogą wpływać na wynik terapeutyczny,
- pomiaru, detekcji lub nazywany także błędem związanym z oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*) - błąd wynikający z różnic w sposobie pomiaru i oceny punktów końcowych,
- utraty (ang. *attrition bias*) - związany z wycofaniem się lub wykluczeniem chorych z badania, powodujący powstanie istotnych różnic w zakresie liczby i charakterystyki chorych, którzy ukończyli całe badanie,
- raportowania (ang. *reporting bias*) - związany z wybiórczym prezentowaniem wyników publikacji.

Dodatkowo analizowano inne aspekty badania mogące być źródłem błędów systematycznych. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w Tab. 5. Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane przedstawiono w aneksie 8.16.

Ponadto jakość badań oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>6</sup> Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania klinicznego. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów. Podsumowanie oceny jakości badań w skali Jadad przedstawiono w Tab. 6. Ze względu na niewystarczającą ilość danych do oceny jakości badań w skali Jadad prezentowanych w pełnych tekstach publikacji z badań SANSIKA i SICCANOVE, informację o sposobie randomizacji i zaślepienia pacjentów w badaniach leku Ikervis® zaczerpnięto z raportu oceniającego (ang. *assessment report*) opublikowanego na stronie EMA.<sup>30</sup>

Badania leku Ikervis® zakwalifikowane do analizy klinicznej cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego wynikające z niskiego ryzyka błędu we wszystkich domenach narzędzia zaproponowanego przez Cochrane Collaboration (Tab. 5).

Ponadto badania zakwalifikowane do niniejszej analizy charakteryzuje wysoka jakość oceniona skalą Jadad. Badania SANSIKA oceniono na 5 punktów skali Jadad, natomiast badania SICCANOVE na 4 punkty w skali Jadad (Tab. 6). Mniejsza niż maksymalna ocena dla badania SICCANOVE w skali Jadad wynika z braku informacji o sposobie zaślepienia badania.

W badaniu SANSIKA główną analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*). Populacja FAS obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku. Wyniki dla populacji FAS analizowano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT, ang. *intention-to-treat*). W przypadku brakujących danych dla zmiennych dychotomicznych (odpowieź na leczenie/brak odpowiedzi na leczenie) stosowano następujący sposób uzupełniania danych:

- brak odpowiedzi przypisywano pacjentom którzy:
  - przerwali leczenie przed 6 miesiącem z powodu braku skuteczności, braku tolerancji leczenia lub zmiany terapii,
  - przerwali leczenie przez 1 miesiącem,
  - nie przerwali leczenia przed 6 miesiącem, ale dla których utracono wyniki oceny przeprowadzonej w 1., 3. i 6. miesiącu,
- jeśli pacjent przerwał leczenie przed 6 miesiącem z innych powodów niż wymienione powyżej stosowano procedurę *last observation carried forward* (LOCF) (uwzględniano wyniki oceny skuteczności w miesiącu 3. lub 1.); LOCF stosowano również w przypadku utraty oceny pacjenta w 6 miesiącu.

Analizę skuteczności przeprowadzono również m.in.: w populacji FAS uwzględniając wyłącznie odnotowane wartości dla analizowanych zmiennych oraz w populacji PP (ang. *per protocol*) z wykluczeniem pacjentów, którzy nie spełnili wymagań protokołu. Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano dla populacji SAS (ang. *safety analysis set*), która obejmowała wszystkich pacjentów dla których istniały dowody o stosowaniu ocenianych w badaniach leków i dla których były dostępne dane na temat bezpieczeństwa terapii. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z otrzymanym leczeniem.

W badaniu SICCANOVE populacja FAS obejmowała wszystkich pacjentów z populacji włączonej do analizy bezpieczeństwa, którzy mieli co najmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu leczenia. Populacja PP obejmowała pacjentów z populacji FAS, którzy nie wykazali większych odstępstw od protokołu badania, które mogłyby wpłynąć na analizę pierwszorzędowych punktów końcowych. Brakujące dane dla pierwszorzędowych punktów końcowych uzupełniano przy użyciu procedury LOCF.

**Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane badań klinicznych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

Typ błędu	SANSIKA	SICCANOVE
<i>Błąd selekcji</i>		
Randomizacja	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	niskie ryzyko	niskie ryzyko
<i>Błąd przeprowadzenia</i>		
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko	niskie ryzyko
<i>Błąd pomiaru</i>		
Zaślepienie oceny efektów	niskie ryzyko	niskie ryzyko
<i>Błąd utraty</i>		
Niekompletne dane z adre sowane	niskie ryzyko	niskie ryzyko
<i>Błąd raportowania</i>		
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko	niskie ryzyko
<i>Inne błędy</i>		
Inne źródła błędu	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Ogólna jakość	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu



Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
SANSIKA	randomizacja w stosunku 2:1, schemat randomizacji wygenerowano komputerowo, randomizacja scentralizowana przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych i interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych	2	2	1	5	TAK	IIA	superiority	skuteczność: punkt pierwszorzędowy - analiza ITT (analiza wrażliwości min. ITT/ACA, PP), pozostałe punkty końcowe - analiza ITT i PP; bezpieczeństwo - analiza zgodna z otrzymanym leczeniem	badanie sponsorowane przez Santen SAS
SICCANOVE	scentralizowana randomizacja ze stratyfikacją względem występowania zespołu Sjögrena	2	1	1	4	TAK	IIA	superiority	skuteczność - analiza ITT i PP; bezpieczeństwo analiza zgodna z otrzymanym leczeniem	badanie sponsorowane przez Santen SAS

### 4.2.3 Opis populacji

Opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z zakwalifikowanych badań zaczerpnięto z publikacji pełnotekstowych. W przypadku badania SANSIKA, ze względu na brak danych o kryteriach wyłączenia pacjentów z badania w publikacji, powyższe informacje zaczerpnięto z raportu oceniającego dla leku Ikervis® opublikowanego na stronie EMA.<sup>30</sup>

Do badania SANSIKA kwalifikowano osoby dorosłe z ciężkim zespołem suchego oka, utrzymującym się pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. Stopień barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS) u pacjentów włączonych do badania SANSIKA musiał wynosić 4 wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej (stopnie od 0 do 5). Natomiast do badania SICCANOVE kwalifikowano dorosłe osoby z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka, opornym na standardową terapię. W badaniu SICCANOVE stopień barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS) musiał wynosić między 2 a 4 wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej.

Do badań klinicznych III fazy leku Ikervis® nie kwalifikowano osób m.in. z:

- urazem oczu, infekcją (wirusową, bakteryjną, grzybiczą) lub stanem zapalnym oczu niezwiązanym z ZSO,
- po przebytej operacji oczu lub przebytym zabiegu laserowym oczu, w krótkim okresie przed rozpoczęciem badania.

Ponadto podczas badania nie było dozwolone noszenie soczewek kontaktowych.

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów w zakwalifikowanych badaniach klinicznych leku Ikervis® zawiera Tab. 7.

Populacje pacjentów we włączonych badaniach były zbliżone pod względem wieku oraz odsetka pacjentów z zespołem Sjögrena (Tab. 8). Pacjenci z badania SANSIKA charakteryzowali się wyższym stopniem barwienia się rogówki fluoresceiną (uszkodzenie większej powierzchni oka), wyższym wynikiem kwestionariusza OSDI (większy stopień zaburzeń powierzchni oka) oraz niższym wynikiem testu wydzielania łez Schirmera (mniejsza produkcja łez), co wynika z wyższego stopnia nasilenia ZSO u tych pacjentów.

Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
SANSIKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>• ciężki zespół suchego oka, utrzymujący się pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, definiowany jako:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stopień 4 barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS) wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej (stopnie od 0 do 5),</li> <li>○ wynik testu Schirmera <math>\geq 2</math> mm/5 min i <math>&lt;10</math> mm/5 min oraz</li> <li>○ wynik OSDI <math>\geq 23</math>;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik CFS 5 lub poniżej 4 na zmodyfikowanej skali oksfordzkiej,</li> <li>• zespół suchego oka spowodowany zniszczeniem komórek kubkowych spojówki lub bliznowaceniem,</li> <li>• dowolne nieprawidłowości oczu, inne niż ZSO, mające wpływ na powierzchnię oka, w tym: uraz, zapalenie rogówki wywołane promieniowaniem, zespół Stevensa-Johnsona, owrzodzenie rogówki w przeszłości itd.,</li> <li>• nieprawidłowa budowa powiek, nieprawidłowości dróg łzowych lub funkcji mrugania w dowolnym oku,</li> <li>• przewidywane tymczasowe korzystanie z zatyczek punktów łzowych podczas badania (pacjenci stosujący zatyczki punktów łzowych byli włączani do badania pod warunkiem nie usuwania zatyczek przez cały okres badania),</li> <li>• opryszczkowe zapalenie rogówki obecnie lub w przeszłości,</li> <li>• uraz oczu lub infekcja oka (wirusowa, bakteryjna, grzybicza, pierwotniakowa) w ciągu 90 dni przed wizytą kwalifikacyjną,</li> <li>• nieinfekcyjny stan zapalny oka nie związany z ZSO (np.: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki),</li> <li>• wszelkie inne niż ZSO choroby oczu wymagające leczenia miejscowego podczas trwania badania,</li> <li>• ciężkie zapalenie powiek i/lub dęzka choroba gruczołów Meiboma (włączeni do badania pacjenci z łagodnym do umiarkowanego zapaleniem powiek i/lub chorobą gruczołów Meiboma, musieli otrzymywać odpowiednią terapię podczas trwania badania),</li> <li>• trądzik różowaty lub postępujący skrzydlik,</li> <li>• stosowanie soczewek kontaktowych w trakcie badania,</li> <li>• przebyte zabieg chirurgii refrakcyjnej np.: LASIK (ang. <i>laser-assisted in situ keratomileusis</i>), PRK (ang. <i>photorefractive keratectomy</i>);</li> <li>• następujące procedury nie były dozwolone podczas trwania badania: na 90 dni przed badaniem operacja/zabieg laserowy oczu innymi niż chirurgia refrakcyjna (włączając operację zaćmy), w skażnik ostrości wzroku BCDVA (ang. <i>best corrected distance visual acuity</i>) <math>\geq +1,0</math> logarytmu minimalnego kąta rozdzielczości (LogMAR) w każdym oku.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
SICCANOVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowany do ciężkiego zespół suchego oka, oporny na standardową terapię, definiowany jako:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ występowania co najmniej jednego z objawów dyskomfortu ocznego (pieczenie lub klucie, uczucie ciała obcego, swędzenie, suchość oczu, ból, niewyraźne widzenie, uczucie lepkości, światłowstręt) w co najmniej jednym oku, z nasileniem ocenionym na <math>\geq 2</math> (w 4-punktowej skali);</li> <li>○ czas przzerwiania filmu łzowego (TBUT) <math>\leq 8</math> sekund,</li> <li>○ stopień barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS) między 2. a 4. wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej,</li> <li>○ wynik testu Schirmera (bez znieczulenia) <math>\geq 2\text{mm}/5\text{min}</math> i <math>&lt; 10\text{mm}/5\text{min}</math>,</li> <li>○ stopień barwienia rogówki i spojówki zielenią lizaminy <math>\geq 4</math> (w skali van Bijstervelda);</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepszy skorygowany wskaźnik ostrości wzroku w zakwalifikowanym oku (BCDVA) <math>&gt; +0,7</math> logarytmu minimalnego kąta rozdzielczości (LogMAR),</li> <li>• uraz oczu, infekcja (wirusowa, bakteryjna, grzybiczna) lub stan zapalny nie związany z ZSO na 3 miesiące przed wizytą kwalifikacyjną,</li> <li>• operacja oczu lub zabieg laserowy oczu na 6 miesięcy przed włączeniem do badania w zakwalifikowanym oku lub w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania w niezakwalifikowanym oku,</li> <li>• stosowanie systemowo lub miejscowo cyklosporyny, takrolimusu lub syrolimusu w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>• stosowanie miejscowych kortykosteroidów lub prostaglandyn na 1 miesiąc przed włączeniem do badania,</li> <li>• stosowanie soczewek kontaktowych w trakcie badania.</li> </ul>

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

**Tab. 8. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) włączonych do opracowania.**

<b>Badanie</b>	<b>Grupa</b>	<b>N</b>	<b>Wiek, średnia (SD), lata</b>	<b>Płeć męska, n (%)</b>	<b>Zespół Sjögrena, n (%)</b>	<b>Czas od diagnozy ZSO, średnia (SD), lata</b>	<b>Stopień CFS wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej, średnia (SD)</b>	<b>O SDI, średnia (SD)</b>	<b>Wynik testu Schirmera, średnia (SD), mm/5 min</b>	<b>Wynik TBUT, średnia (SD), sekundy</b>
SANSIKA	cyklosporyna 0,1%	154	60,8 (13,5)	28 (18,2)	58 (37,7)	8,8 (7,1)	4 (0,0)	61,4 (19,4)	3,7 (2,0)	3,3 (1,6)
	nośnik	91	62,1 (11,8)	8 (8,8)	34 (37,4)	9,7 (6,7)	4 (0,0)	58,8 (18,4)	3,9 (2,2)	3,5 (1,7)
SICCANOVE	cyklosporyna 0,1%	241	57,6 (12,9)	36 (14,9)	89 (36,9)	-	2,83 (0,71)	44,4 (22,0)	4,6 (2,9)	3,8 (1,6)
	nośnik	248	58,8 (12,7)	40 (16,1)	88 (35,5)	-	2,80 (0,72)	42,0 (21,8)	4,6 (2,4)	3,9 (1,7)

#### 4.2.4 Opis punktów końcowych

W badaniach SANSIKA i SICCANOVE skuteczność analizowanych terapii oceniono tylko dla jednego oka spełniającego wszystkie kryteria kwalifikacji, nazywanego bardziej chorym zakwalifikowanym okiem (ang. *worst eligible eye*). W badaniu SANSIKA ocenianym okiem było oko spełniające kryteria kwalifikacji z wyższym stopniem barwienia się zieloną lizaminy na początku badania; jeśli obydwójce oczu miało taki sam stopień barwienia się zieloną lizaminą analizowanym okiem było to z gorszym wynikiem testu Schirmera na początku badania; jeśli to nie umożliwiło wybrania ocenianego oka oceniano oko prawe. Natomiast w badaniu SICCANOVE ocenianym okiem było oko z wyższym stopniem CFS na początku badania.

Zaplanowane pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniach SANSIKA i SICCANOVE zestawiono w Tab. 9. Ponadto w obu badaniach przeprowadzono analizy *post-hoc*. W badaniu SANSIKA w analizie *post-hoc* przyjęto, że do uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS wymagana jest co najmniej 3-stopniowa poprawa wyniku CFS względem wartości wyjściowej. Analizę *post-hoc* przeprowadzono dla pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS-OSDI oraz drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS. Ponadto przeprowadzono analizę *post-hoc* dla osmolarności filmu łzowego w podgrupie pacjentów z wynikiem osmolarności filmu łzowego powyżej 308 mOsm/L na początku badania.

W badaniu SICCANOVE analizy *post-hoc* przeprowadzono w 3 podgrupach pacjentów:

1. pacjenci z wynikiem CFS  $\geq 3$  i OSDI  $\geq 23$  na początku badania,
2. pacjenci z wynikiem CFS wynoszącym 4 (pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki) na początku badania,
3. pacjenci z CFS wynoszącym 2 na początku badania.

Skale i instrumenty wykorzystane w ramach pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych opisano szczegółowo w rozdziałach poniżej.

Tab. 9. Porównanie punktów końcowych badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) włączonych do analizy klinicznej.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
SANSIKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzią wg kryterium CFS-OSDI w 6 miesiącu leczenia (zdefiniowana jako poprawa o co najmniej 2 stopnie CFS względem stanu wyjściowego i poprawa o co najmniej 30% wyniku OSDI względem stanu wyjściowego).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryterium CFS w 6 miesiącu leczenia (poprawa o co najmniej 2 stopnie CFS względem stanu wyjściowego),</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryterium OSDI w 6 miesiącu leczenia (poprawa o co najmniej 30% wyniku względem stanu wyjściowego),</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryterium CFS-VAS w 6 miesiącu leczenia (zdefiniowana jako co najmniej 2 stopnie CFS względem stanu wyjściowego i poprawa o co najmniej 30% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS względem stanu wyjściowego),</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryterium VAS w 6 miesiącu leczenia (poprawa o co najmniej 30% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS względem stanu wyjściowego),</li> <li>• wynik barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS);</li> <li>• wynik kwestionariusza OSDI,</li> <li>• ocena dyskomfortu ocznego w skali VAS,</li> <li>• odsetek pacjentów bez barwienia się rogówki fluoresceiną (ang. <i>complete corneal clearing</i>),</li> <li>• wynik testu wydzielania łez Schirmera (bez znieczulenia),</li> <li>• wynik barwienia się spojówki zielenią lizaminy z wykorzystaniem skali van Bijstervelda,</li> <li>• zużycie sztucznych łez,</li> <li>• ogólna ocena skuteczności w g badacza,</li> <li>• czas przzerwiania filmu łzowego (TBUT),</li> <li>• wynik osmolarności filmu łzowego,</li> <li>• ekspresja ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA-DR) w komórkach powierzchni spojówki,</li> <li>• ocena jakości życia kwestionariuszem NEI-VQF-25 (ang. <i>National Eye Institute Visual Function Questionnaire</i>) dotyczącym funkcji wzroku w 6. miesiącu leczenia,</li> <li>• bezpieczeństwo ocenione za pomocą: pomiaru ostrości widzenia z korektą i ciśnienia wewnątrzgałkowego w obu oczach, pomiaru poziomu CsA w próbkach krwi, pomiaru czynności życiowych (ciśnienia tętniczego krwi, tętna, częstotliwości oddechu), ocznych i ogólnych zdarzeń niepożądanych, badanie oczu w lampie szczelinowej.</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
SICCANOVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej) w 6 miesiącu leczenia względem stanu wyjściowego,</li> <li>• zmiana ogólnej oceny dyskomfortu ocznego, niezwiązanego z wkropleniem badanego leku, w skali VAS w 6 miesiącu leczenia względem stanu wyjściowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena każdego objawu dyskomfortu ocznego (pieczenie/kłucie, swędzenie, uczucie ciała obcego, niewyraźne widzenie, suchość oka, światłowstręt, ból i uczucie lepkości), niezwiązanego z wkropleniem badanego leku w skali VAS,</li> <li>• zmiana ogólnej oceny dyskomfortu ocznego w skali VAS,</li> <li>• wynik barwienia się spojówki i rogówki zielenią lizaminy w skali van Bijstervelda,</li> <li>• wynik testu wydzielania łez Schirmmera (bez znieczulenia),</li> <li>• czas przzerwiania filmu łzowego (TBUT),</li> <li>• wynik kwestionariusza OSDI,</li> <li>• ogólna ocena skuteczności wg badacza,</li> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzią wg kryterium VAS (<math>\geq 25\%</math> poprawa dyskomfortu ocznego w skali VAS względem stanu wyjściowego),</li> <li>• odsetek pacjentów bez barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS=0),</li> <li>• zużycie sztucznych łez,</li> <li>• ekspresja ludzkiego antygenu leukocytnarnego (HLA-DR) w komórkach powierzchni spojówki,</li> <li>• tolerancja i bezpieczeństwo, w tym m.in.: ocena ostrości widzenia z korektą, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, oczne zdarzenia niepożądane związane z wkropleniem badanych preparatów, badanie oczu w lampie szczelinowej.</li> </ul>



#### 4.2.4.1 Barwienie się rogówki i spojówki

Powszechnie stosowanymi i standardowymi metodami wykorzystywanymi do oceny stopnia uszkodzenia powierzchni oka są: zmodyfikowany system klasyfikacji Oxford (skala oksfordzka) i skala van Bijstervelda.

Zmodyfikowany system klasyfikacji Oxford jest 7-punktową skalą porządkową (0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5). W badaniach leku Ikervis® był on używany do oceny stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną. Fluoresceina wybarwia jedynie ubytki komórek wierzchniej warstwy rogówki (nabłonka rogówki). Obecność punktowego zabarwienia rogówki wskazuje na wystąpienie utraty warstwy nabłonka rogówki lub utraty ciągłości tej warstwy. W skali oksfordzkiej 0 oznacza czystą rogówkę (brak punktów zabarwienia). Stopień 4. w skali oksfordzkiej świadczy o znacznym uszkodzeniu powierzchni oka (aneks 8.17).<sup>31,32</sup>

Barwienia powierzchni oka z użyciem fluoresceiny (CFS, ang. *corneal fluorescein staining*) jest bardzo użyteczną metodą oceny stanu rogówki. Jest to badanie łatwe do wykonania, niedrogie, powtarzalne, a jego wynik koreluje ze stopniem zaburzeń widzenia pacjenta i ciężkości choroby.<sup>33</sup>

W skali van Bijstervelda, w zakresie od 0 do 3 ocenia się zabarwienie trzech obszarów oka: rogówki, spojówki gałkowej skroniowej i spojówki gałkowej nosowej. Możliwa ocena do uzyskania dla każdego oka wynosi od 0 do 9. W badaniach leku Ikervis® skala van Bijstervelda została użyta do oceny stopnia barwienia się rogówki i spojówki zielenią lizaminy. Zieleń lizaminy wykazuje powinowactwo do płytek i filamentów śluzowych oraz łuszczących się komórek nabłonka. Im większe jest uszkodzenie powierzchni oka tym intensywność barwienia jest większa. Stopień barwienia się powierzchni oka wynoszący >3 w skali Bijstervelda uznaje się za nieprawidłowy.<sup>32</sup>

Diagnoza i ocena ZSO przy użyciu barwienia zielenią lizaminy jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych i jest uznawana za wiarygodną i precyzyjną.<sup>34</sup>

#### 4.2.4.2 Dyskomfort oczny

W badaniach cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) do oceny dyskomfortu powierzchni oczu wykorzystano kwestionariusz OSDI (ang. *Ocular Surface Disease Index*). Kwestionariusz OSDI został stworzony w celu oceny objawów dyskomfortu ocznego i ich wpływu na funkcje związane z widzeniem. Umożliwia on również ocenę stopnia nasilenia ZSO. Kwestionariusz OSDI składa się z 12 pytań, z których 3 dotyczą objawów subiektywnych, kolejne 6 dotyczy wpływu na jakość widzenia, natomiast pozostałe 3 obejmują czynniki środowiskowe, które mogą zarówno powodować objawy suchości oczu jak i je nasilać (aneks 8.18). Każde pytanie oceniane jest w skali typu Likert w zakresie od 0 (nigdy) do 4 (przez cały czas), ponadto na 7 pytań można odpowiedzieć „nie dotyczy”. Całkowity wynik OSDI zawiera się w zakresie od 0 (normalna

powierzchnia oka) do 100 (całkowita niepełnosprawność). Im wyższa wartość, tym większy stopień zaburzeń powierzchni oka.

OSDI charakteryzuje się wysoką czułością (>60%) oraz specyficznością (>80%) i jest uznawany za najbardziej wiarygodny wskaźnik stanu powierzchni oka.<sup>33</sup>

W badaniach leku Ikervis® dodatkowo objawy dyskomfortu ocznego oceniono w zakresie od 0 do 100 w skali VAS (ang. *visual analogue scale*). Ogólną ocenę VAS dyskomfortu ocznego stanowiła średnia z wyników dla 8 głównych objawów: pieczenie/kłucie, swędzenie, uczucie ciała obcego, niewyraźne widzenie, suchość oka, światłowstręt, ból i uczucie lepkości. Objawy oceniano w każdym oku, a dane wykorzystano do oszacowania ogólnej oceny VAS dla obu oczu. Spadek wyniku ogólnej oceny VAS dyskomfortu ocznego względem wartości wyjściowej świadczy o poprawie.

W badaniu SICCANOVE za pomocą ogólnej oceny dyskomfortu ocznego w skali VAS oceniono objawy niezwiązane z podaniem badanego leku.

#### **4.2.4.3 Zużycie preparatów sztucznych łez**

Większość pacjentów w badaniach klinicznych leku Ikervis® stosowało preparaty sztucznych łez przed włączeniem do badania. Podczas okresu wymycia (ang. *wash-out period*)

i w trakcie badania pacjenci mogli przyjmować preparaty sztucznych łez niezawierające konserwantów. W badaniu SANSIKA pacjenci mogli stosować sztuczne łzy tak często jak tego potrzebowali, natomiast w badaniu SICCANOVE dozwolone było stosowanie sztucznych łez do 6 razy dziennie. Sztuczne łzy były dostarczane przez sponsora badania. Zużycie preparatów sztucznych łez obliczono jako różnicę wagi niewykorzystanych i używanych w trakcie badania butelek zawierających sztuczne łzy, zakładając że 1g preparatu sztucznych łez zawiera 33,3 krople.

#### **4.2.4.4 Ogólna ocena skuteczności wg badacza**

Ogólną ocenę skuteczności wg badacza preparatów stosowanych w badaniach leku Ikervis® przeprowadzono w 4-punktowej skali Likert, gdzie 0 oznaczało „niezadowolająca” a 3 – „bardzo zadowolająca”.

#### **4.2.4.5 Test Schirmera**

Test Schirmera służy do oceny wodnej składowej łez. Mierzonym parametrem jest ilość warstwy wodnej łez. Wyróżnia się:

- test Schirmera I bez znieczulenia – określa ilość komponenty wodnej filmu łzowego wydzielanej całkowicie: podstawowe + odruchowe (znana jest również odmiana testu Schirmera-Hendersona, w którym zaleca się choremu zamknięcie oczu),
- test Schirmera I ze znieczuleniem – określa ilość komponenty wodnej filmu łzowego: wydzielanie podstawowe (zwany również testem Schirmera-Jonesa),

- test Schirmera II - ocena wydzielania po podrażnieniu śluzówki jamy nosowej.<sup>35</sup>

W badaniach leku Ikervis® do oceny wydzielania łez wykorzystano test Schirmera bez znieczulenia. Im niższy wynik testu tym mniejsza produkcja łez, przy czym wynik powyżej 10 mm wskazuje na normalną produkcję wodnej warstwy łez. Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego niedoborem wodnej warstwy łez zazwyczaj uzyskują wynik od 0 do 5 mm.<sup>35</sup>

Test Schirmera jest od kilku dziesięcioleci powszechnie stosowany do oceny punktów końcowych w okulistycznych badaniach klinicznych i wykazał w badaniach w populacji z ZSO umiarkowaną powtarzalność.<sup>36</sup> Test Schirmera jest zalecany w diagnostyce ZSO.<sup>35</sup>

#### 4.2.4.6 Czas przzerwania filmu łzowego

Czas przzerwania filmu łzowego (TBUT, ang. *tear film breakup time*) jest stosowany do oceny trwałości filmu łzowego. W formie klasycznej TBUT ocenia się z użyciem fluoresceiny (FBUT, ang. *fluorescein break up time*). Po podaniu fluoresceiny i oświetleniu oka filtrem kobaltowym mierzy się czas od ostatniego mrugnięcia do momentu pojawienia się na rogówce ciemnych plam przzerwania ciągłości filmu łzowego. Wynik powyżej 10 s. jest wynikiem prawidłowym (idealny > 30 s.). Wynik 5-10 s. świadczy o obniżonym czasie przzerwania filmu łzowego, a wynik < 5 s. o znacznie obniżonym.<sup>32</sup>

TBUT jest szeroko stosowany w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej do oceny stabilności filmu łzowego. Jest powszechnie uważany za metodę wiarygodną, szczególnie gdy wykonuje go doświadczony lekarz.<sup>32</sup>

#### 4.2.4.7 Jakość życia zależna od zdrowia (HRQL) oceniona kwestionariuszem NEI-VFQ-25

Kwestionariusz NEI-VFQ-25 jest 25-punktowym narzędziem opracowanym w celu oceny wpływu zaburzeń funkcji wzroku na wiele wymiarów HRQOL (ang. *health related quality of life*), w tym aspekty emocjonalne, dobre samopoczucie i sprawność wzroku. Uniwersalny charakter tego kwestionariusza potwierdzają liczne opracowania.<sup>37</sup> NEI-VFQ-25 jest skróconą, zwalidowaną wersją 51-punktowego kwestionariusza *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ).<sup>38,39</sup> NEI-VFQ-25 jest najczęściej używanym narzędziem do samooceny jakości życia u osób z obniżoną ostrością wzroku.<sup>40</sup> Pytania są przyporządkowane do dwunastu podskal: zdrowie ogólne, widzenie ogólne, ból oczny (po 2 pytania), widzenie z bliska i widzenie z daleka (po 6 pytań), życie towarzyskie (3 pytania), zdrowie psychiczne (5 pytań), trudności w wykonywaniu zadań (4 pytania), zależność od innych osób (4 pytania), prowadzenie samochodu (3 pytania), widzenie barwne (1 pytanie) i widzenie obwodowe (1 pytanie). Odpowiedzi na pytania, w skalach pięcio- lub sześciostopniowej, są odpowiednio punktowane według oryginalnego klucza (8.19).<sup>41</sup>

W badaniach leku Ikervis® każde pytanie kwestionariusza NEI-VFQ-25 oceniono w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznaczał lepszą jakość życia związaną z funkcją wzroku. Wynik dla każdej podskali liczono jako średnią z wyników dla poszczególnych pytań podskali. Brakujące odpowiedzi nie były liczone. Wynik dla podskali można oszacować jeśli istnieje odpowiedź na przynajmniej jedno pytanie. Wynik łączny NEI-VFQ-25 oszacowano jako średnią wyników dla 11 podskal (z wykluczeniem podskali „zdrowie ogólne”). Dodatnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej oznacza poprawę.

#### 4.2.5 Ocena skuteczności leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem

Ocenę skuteczności leku Ikervis® w ciężkim zespole suchego oka przeprowadzono na podstawie:

- wyników badania SANSIKA (wyniki fazy randomizowanej oraz fazy otwartej),
- łącznej analizy danych pacjentów z badania SANSIKA oraz badania SICCANOVE dla całej populacji oraz wyłącznie podgrupy pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania SICCANOVE, w którym wzięli udział pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka.

##### 4.2.5.1 Badanie SANSIKA

###### 4.2.5.1.1 Wyniki fazy randomizowanej

W badaniu SANSIKA po 6 miesiącach terapii nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych lekiem Ikervis® a grupą leczonych nośnikiem dla zmiennych dychotomicznych zdefiniowanych w protokole badania (Tab. 10).

**Tab. 10. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SANSIKA: wyniki dla zmiennych dychotomicznych**

Punkt końcowy	Ikervis®			Nośnik leku			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
odpowiedź na leczenie wg CFS-OSDI*	44	154	28,6	21	91	23,1	0,326	1,33 (0,73; 2,43) p=0,347	.
odpowiedź na leczenie wg CFS**	80	154	51,9	41	91	45,1	0,346	1,32 (0,78; 2,22) p=0,298	.
odpowiedź na leczenie wg OSDI***	61	154	39,6	36	91	39,6	0,939	1,00 (0,59; 1,70) p=0,994	.
odpowiedź na leczenie wg CFS-VAS^	35	154	22,7	19	91	20,9	0,744	1,11 (0,59; 2,09) p=0,736	.

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

Punkt końcowy	Ikervis®			Nośnik leku			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
odpowiedź na leczenie wg VAS^^	48	154	31,2	34	91	37,4	0,302	0,76 (0,44; 1,31) p=0,321	.
brak barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS=0)	10	154	6,5	4	91	4,4	0,428	1,51 (0,46; 4,96) p=0,497	.
poprawa o co najmniej zadowalająca w ocenie badacza	91	142	64,1	49	86	57,0	0,319	1,35 (0,78; 2,33) p=0,286	.

Odpowiedź na leczenie wg powyższych kryteriów definiowano jako:  
 \*poprawa o co najmniej 2 stopnie wyniku CFS (zmodyfikowana skala oksfordzka) i o co najmniej 30% wyniku OSDI  
 \*\* poprawa o co najmniej 2 stopnie wyniku CFS (zmodyfikowana skala oksfordzka)  
 \*\*\* poprawa o co najmniej 30% wyniku OSDI  
 ^ poprawa o co najmniej 2 stopnie wyniku CFS (zmodyfikowana skala oksfordzka) i o co najmniej 30% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS  
 ^^poprawa o co najmniej 30% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS

W celu wykrycia efektu terapeutycznego leku Ikervis® w grupie pacjentów, którzy uzyskali znaczną poprawę wyniku CFS, autorzy badania SANSIKA przeprowadzili analizę *post-hoc*. W ramach analizy *post-hoc* przyjęto, że do uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS wymagana jest poprawa o co najmniej 3 stopnie (a nie 2 stopnie jak poprzednio) wyniku CFS w 7-punktowej zmodyfikowanej skali oksfordzkiej względem wartości wyjściowej. Tym samym przyjęto bardziej restrykcyjne kryteria poprawy stanu powierzchni rogówki do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Uwzględniając powyższe kryteria wykazano statystycznie istotną przewagę leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem pod względem:

szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS-OSDI (poprawa o co najmniej 3 stopnie CFS i o co najmniej 30% OSDI; OR=2,78; 95%CI: 1,17; 6,65; p<0,05; RD=11,14; 95%CI: 2,89; 19,39; p<0,01;

- Tab. 11),
- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS (poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS; OR=3,33; 95%CI: 1,70; 6,54;  $p<0,001$ ; RD=21,43; 95%CI: 10,99; 31,87;  $p<0,001$ ).

Tab. 11. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SANSIKA: wyniki analizy post-hoc dla zmiennych dychotomicznych.

Punkt końcowy	Ikervis®			Nośnik leku			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
odpowiedź na leczenie wg CFS-OSDI*	29	154	18,8	7	91	7,8	0,016	2,9 (1,3; 7,7) <sup>^</sup> 2,78 (1,17; 6,65) p=0,021 <sup>^^</sup>	11,14 (2,89; 19,39) p=0,008 <sup>^^</sup>
odpowiedź na leczenie wg CFS**	55	154	35,6	13	91	14,5	0,001	3,3 (1,6; 7,0) <sup>^</sup> 3,33 (1,70; 6,54) p<0,001 <sup>^^</sup>	21,43 (10,99; 31,87) p<0,001 <sup>^^</sup>

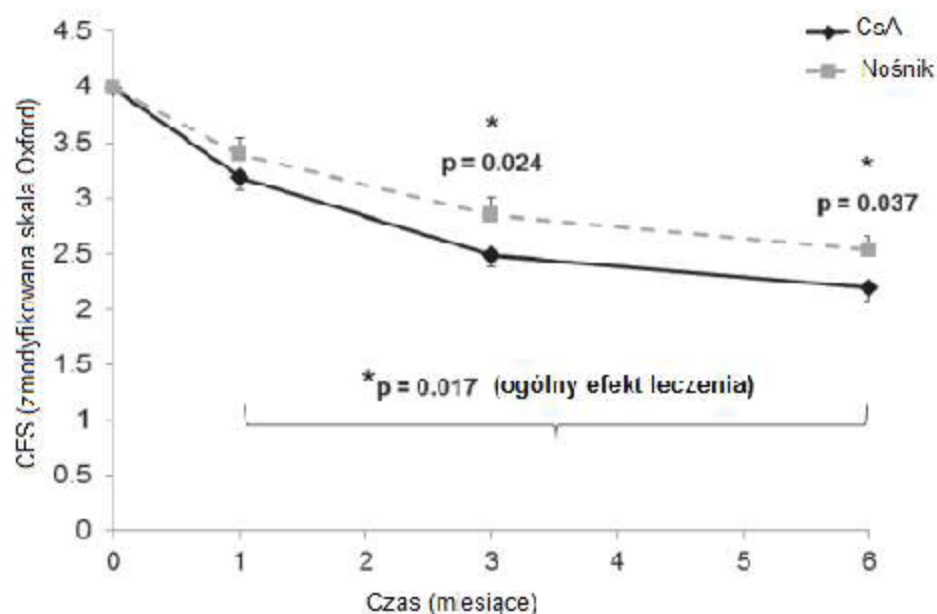
Odpowiedź na leczenie wg powyższych kryteriów w analizie *post-hoc* definiowano jako:  
 \*poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS (zmodyfikowana skala oksfordzka) i o co najmniej 30% wyniku OSDI  
 \*\* poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS (zmodyfikowana skala oksfordzka)  
<sup>^</sup>wynik autorów badania  
<sup>^^</sup>wynik analizy własnej

Ponadto w badaniu SANSIKA wykazano większą poprawę wyniku CFS w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej po 6 miesiącach terapii w grupie leczonych lekiem Ikervis® w porównaniu z grupą leczonych nośnikiem leku zarówno analizując dane skorygowane (MD=-0,35 p<0,05;

Tab. 12) jak i dane obserwowane (MD=-0,33; p=0,037;

Tab. 12; Ryc. 3). Zgodnie ze zmodyfikowaną oksfordzką skalą klasyfikacji logarytmicznej (ang. *modified Oxford logarithmic grading scale*), różnica 0,35 odpowiada współczynnikowi 1,5 w uszkodzeniu powierzchni rogówki, co odpowiada średnio ok. 50% większej liczbie zabarwionych fluoresceiną punktów na powierzchni rogówki w grupie nośnika w porównaniu z grupą leku Ikervis®. Analiza całego 6-miesięcznego okresu leczenia przeprowadzona przez autorów badania SANSIKA wykazała statystycznie istotną przewagę leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem pod względem poprawy stopnia CFS (p<0,05; Ryc. 3).

Ryc. 3. Zmiana wyniku CFS w trakcie 6-miesięcznej fazy randomizowanej w badaniu SANSIKA (źródło: publikacja z badania SANSIKA<sup>27</sup>).



W badaniu SANSIKA nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami pod względem innych niż zmiana stopnia CFS analizowanych zmiennych ciągłych (

Tab. 12). Warto jednak nadmienić, że poprawa wyniku OSDI po 6 miesiącach leczenia wyniosła średnio ok. 14 punktów w obu grupach co można uznać za zmianę klinicznie istotną mając na uwadze, że minimalna klinicznie istotna różnica (MCID, ang. *minimal clinically important difference*) przedstawiona w publikacji Miller 2000 wynosi od 7,3 do 13,4 punktów w przypadku ciężkiego ZSO.<sup>42</sup>

Ponadto zużycie preparatów sztucznych łez względem wartości początkowej zmniejszyło się w obu grupach (Tab. 13).

Tab. 12. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SANSIKA: zmiany wyników zmiennych ciągłych względem wartości wyjściowej.

Punkt końcowy	Ikervis®			Nośnik leku			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
skorygowana zmiana stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS), skala od 0 do 5	-1,76	bd	132	-1,42	bd	83	<0,05	-0,35
obserwowana zmiana stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS), skala od 0 do 5	-1,81	bd	132	-1,48	bd	83	0,037	-0,33



*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

Punkt końcowy	Ikervis®			Nośnik leku			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
zmiana wyniku OSDI, skala od 0 do 100	-14,4	21,1	131	-13,3	18,8	82	0,692	-1,10 (-6,54; 4,34)
zmiana wyniku ogólnej oceny dyskomfortu ocznego w skali VAS, skala od 0 do 100, mm	-13	22,7	120	-10,5	21,6	75	0,442	-2,50 (-8,86; 3,86)
zmiana wyniku testu Schirmera bez znieczulenia, mm/5 min	2,2	5,7	141	1,5	4,3	82	0,604 <sup>^</sup> 0,301 <sup>^^</sup>	0,70 (-0,62; 2,02)
zmiana wyniku TBUT, sek.	0,8	2,1	131	0,3	1,8	83	0,298 <sup>^</sup> 0,065 <sup>^^</sup>	0,50 (-0,03; 1,03)
zmiana stopnia barwienia się spojówki zielenią lizaminy w skali van Bijstervelda, skala od 0 do 9	-1,7	2,1	114	-1,5	2,2	71	0,541	-0,20 (-0,84; 0,44)
zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza jakości życia NEI-VFQ-25, skala od 0 do 100	5,2	8,9	73	4,8	9,9	46	0,824	0,40 (-3,11; 3,91)
<sup>^</sup> wyniki autorów badania <sup>^^</sup> wyniki analizy własnej								

**Tab. 13. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem w badaniu SANSIKA: zużycie preparatów sztucznych łez.**

Okres oceny zużycia sztucznych łez	Ikervis®		Nośnik leku	
	krople/dzień/oko, mediana	N	krople/dzień/oko, mediana	N
2-tygodniowa faza wycięcia przed rozpoczęciem fazy randomizowanej	9,2	154	10,2	91
między 3. a 6. miesiącem fazy randomizowanej	4,4	80	5,4	55

**4.2.5.1.2 Wyniki fazy otwartej SANSIKA OLE**

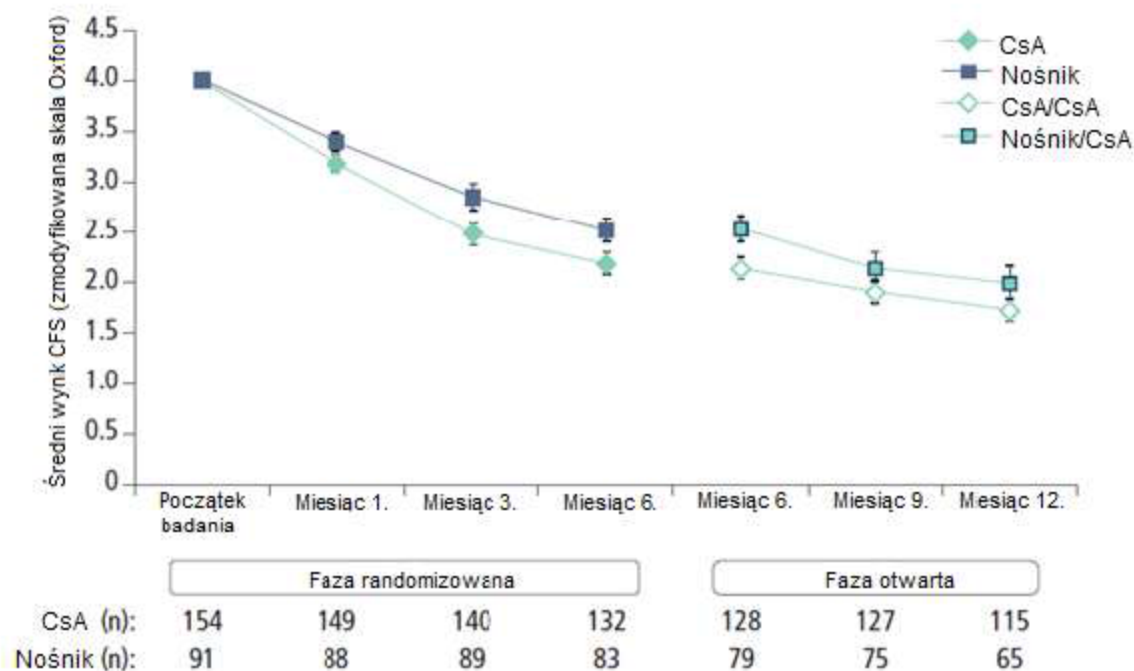
Poniższe dane pochodzą z badania SANSIKA OLE<sup>2B</sup>. Prezentowane w publikacji dane dotyczą 6-miesięcznej fazy randomizowanej i 6-miesięcznej fazy otwartej, która rozpoczęła się po zakończeniu fazy randomizowanej. Do fazy otwartej w badaniu SANSIKA włączono 207 pacjentów (128 osób otrzymujących cyklosporynę podczas fazy

randomizowanej i 79 osób otrzymujących nośnik podczas fazy randomizowanej). Podczas fazy otwartej wszyscy pacjenci otrzymywali cyklosporynę 0,1% (Ikervis®).

Poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych ZSO uzyskana podczas fazy randomizowanej badania SANSIKA w grupie pacjentów leczonych cyklosporyną 0,1% (Ikervis®) utrzymywała się lub zwiększyła podczas kontynuacji stosowania leku Ikervis® w fazie otwartej.

W badaniu SANSIKA odnotowano stale zwiększającą się poprawę wyniku CFS od rozpoczęcia badania do zakończenia 12 miesięcy leczenia (Ryc. 4). Ponadto w badaniu SANSIKA odsetek pacjentów bez barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS=0) w 12. miesiącu leczenia, czyli po zakończeniu fazy otwartej zwiększył się około dwukrotnie względem wyniku obserwowanego w 6. miesiącu leczenia (po zakończeniu fazy randomizowanej; Tab. 14).

**Ryc. 4. Średni ( $\pm$ SE) wynik CFS podczas trwania badania SANSIKA (źródło: abstrakt konferencyjny Van Setten 2016<sup>43</sup>).**



CsA - cyklosporyna A (Ikervis®), CFS - barwienie się rogówki fluoresceiną

**Tab. 14. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®): odsetek pacjentów bez barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS=0) po 6 i 12 miesiącach leczenia w badaniu SANSIKA.**

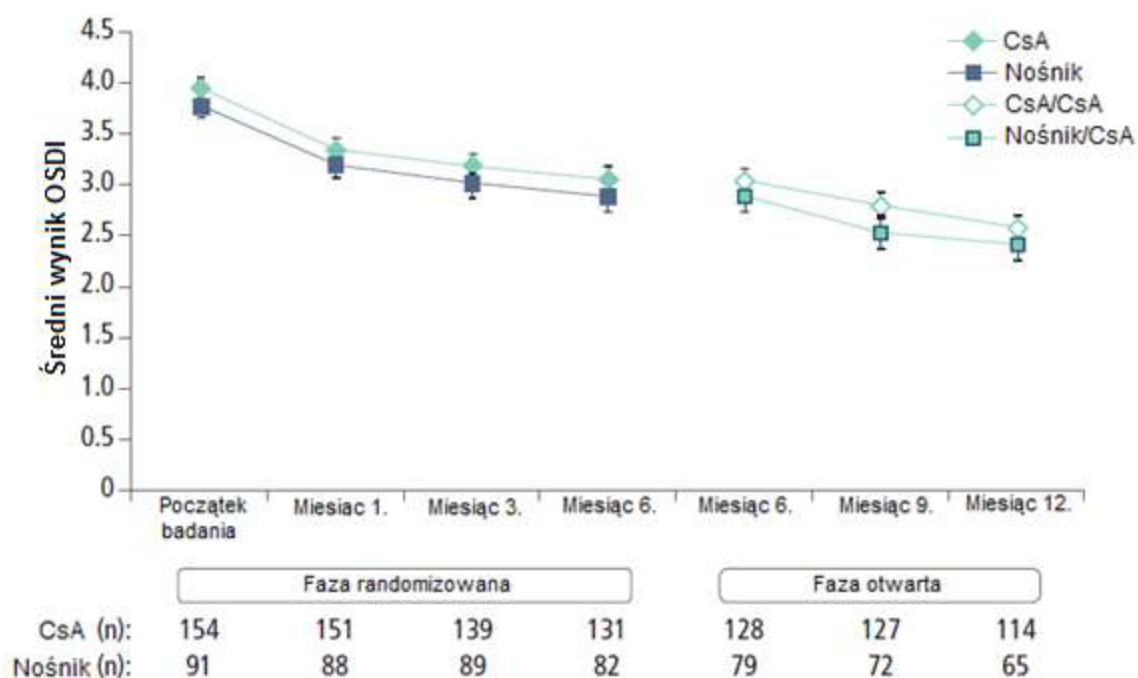
Moment oceny skuteczności leczenia	Grupa 1			Grupa 2			p
	n	N	%	n	N	%	
6. miesiąc (zakończenie fazy randomizowanej)	Ikervis®			Nośnik leku			
brak barwienia się rogówki	10	154	6,5	4	91	4,4	0,428

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

fluoresceiną (CFS=0)							
12. miesiąc (zakończenie fazy otwartej)	Ikervis®/Ikervis®			Nośnik leku/Ikervis®			
brak barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS=0)	16	128	12,5	9	79	11,4	-

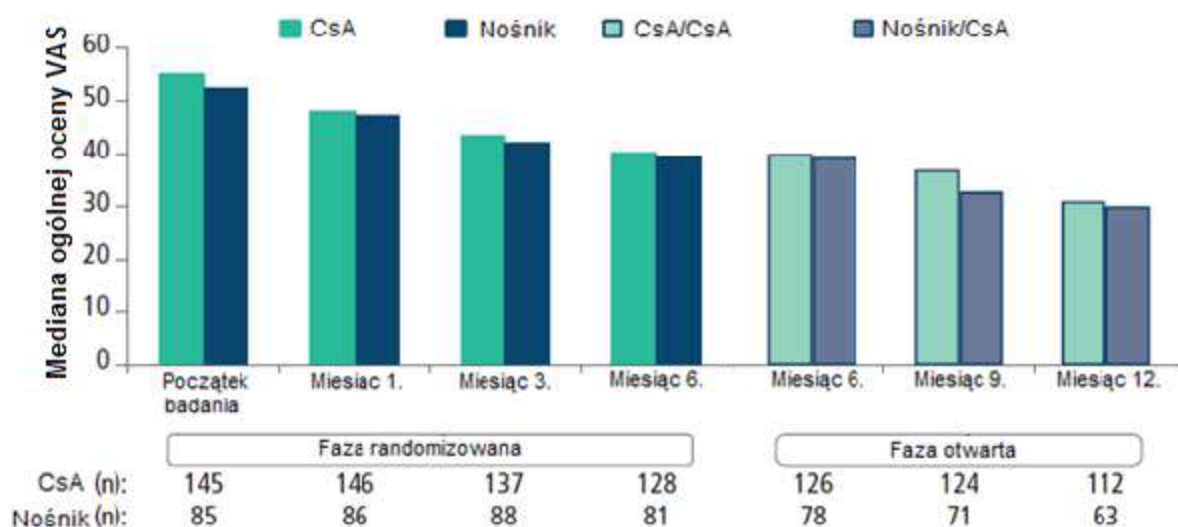
W badaniu SANSIKA odnotowano również stale zwiększającą się poprawę wyniku OSDI (Ryc. 5) oraz wyniku ogólnej oceny dyskomfortu ocznego w skali VAS (Ryc. 6), od rozpoczęcia badania do zakończenia 12 miesięcy leczenia.

**Ryc. 5. Średni ( $\pm$ SE) wynik OSDI podczas trwania badania SANSIKA (źródło: abstrakt konferencyjny Van Setten 2016<sup>43</sup>).**



CsA - cyklosporyna A (Ikervis®)

Ryc. 6. Mediana ogólnej oceny dyskomfortu ocznego w skali VAS podczas trwania badania SANSIKA (źródło: abstrakt konferencyjny Van Setten 2016<sup>43</sup>).



CsA - cyklosporyna A (Ikervis®)

#### 4.2.5.13 Badanie Post-SANSIKA

Poniższe dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Leonardi 2017 prezentowanego na kongresie *Asia-Pacific Academy of Ophthalmology*<sup>44</sup> oraz z ChPL preparatu Ikervis®.<sup>44,45</sup>

W obu źródłach opisano wyniki badania Post-SANSIKA. Było to 24-miesięczne badanie dla pacjentów, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie SANSIKA (6-miesięczne SANSIKA + 6-miesięczne SANSIKA OLE). Celem badania była ocena długości okresu utrzymywania się poprawy (o  $\geq 2$  stopnie w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej) po przerwaniu leczenia produktem Ikervis®. Do badania włączono 67 pacjentów, tj. 37,9% pacjentów, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie SANSIKA (wraz z fazą przedłużoną SANSIKA OLE).

Spośród 62 pacjentów tylko u 24 (39%) stwierdzono nawrót w 24-miesięcznym okresie obserwacji. 35% pacjentów leczonych przez 12 miesięcy i 47% pacjentów leczonych przez 6 miesięcy doświadczyło nawrotu. Czas do wystąpienia nawrotu (powrót do stopnia 4 CSF) wynosił  $\leq 224$  dni oraz  $\leq 175$  dni odpowiednio dla 12 miesięcy i 6 miesięcy leczenia.

Pacjenci dłużej utrzymywali się w niższych wartościach CSF: CFS=1 (mediana 6,6 tygodnia/rok), CSF=2 (mediana 12,7 tygodnia/rok), CFS=3 (mediana 2,4 tygodnia/rok). Czas do wystąpienia nawrotu (7,4 vs 5,8 miesiące) oraz czas dla CSF=1 (8,5 vs 2 tygodnie/rok) był dłuższy u pacjentów leczonych przez 12 miesięcy w porównaniu z leczeniem 6-miesięcznym.

Nasilanie się dyskomfortu w skali VAS obserwowano od momentu przerwania do ponownego rozpoczęcia leczenia. Wyjątkiem był ból, który utrzymywał się na względnie niskim i stabilnym poziomie. Mediana łącznej oceny dyskomfortu w skali VAS zwiększyła się od przerwania leczenia do jego wznowienia z 23,3% do 45,1%.

Nie stwierdzono innych znaczących zmian w zakresie drugorzędowych kryteriów oceny końcowej (czas przerwania filmu łzowego [TFBUT], barwienie zielenią lizaminy, test Schirmera oraz kwestionariusze NEI-VFQ i EQ-5D).

#### 4.2.5.2 Badanie SICCANOVE

W badaniu SICCANOVE wykazano statystycznie istotną różnicę między grupą leczonych lekiem Ikervis® a grupą leczonych nośnikiem leku pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg kryterium VAS (dyskomfort oczny niezależny od wkroplenia badanych preparatów). W grupie otrzymującej Ikervis® 50,2% pacjentów odpowiedziało na leczenie wg kryterium VAS, w porównaniu z 42% pacjentów z grupy otrzymującej nośnik ( $p < 0,05$ ). Szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg VAS, w oszacowaniu własnym, nie była statystycznie istotna (OR=1,40; 95%CI: 0,98; 1,99;  $p > 0,05$ ; Tab. 15).

Odsetki pacjentów, u których odnotowano brak barwienia się rogówki fluoresceiną oraz którzy uzyskali poprawę co najmniej zadowalającą w ocenie badacza po 6 miesiącach trwania badania SICCANOVE przedstawiono w Tab. 15. Analiza danych dla powyższych punktów końcowych nie wykazała znamienych różnic między grupami.

**Tab. 15. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SICCANOVE (populacja z umiarkowanym do ciężkiego ZSO): wyniki dla zmiennych dychotomicznych.**

Punkt końcowy	Ikervis®			Nośnik leku			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
odpowieź na leczenie wg VAS <sup>^</sup>	121	241	50,2	104	248	42,0	0,048	1,40 (0,98; 1,99) p=0,067	.
brak barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS=0)	20	241	8,3	13	248	5,2	0,17	1,64 (0,79; 3,37) p=0,182	.
poprawa co najmniej zadowalająca w ocenie badacza	150	241	62,2	148	248	59,7	>0,05	1,11 (0,77; 1,60) p=0,561	.

<sup>^</sup>poprawa o co najmniej 25% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS

W badaniu SICCANOVE wykazano znamiennej różnicę między grupą pacjentów leczonych lekiem Ikervis® a grupą pacjentów leczonych nośnikiem pod względem zmiany stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną w 7-punktowej zmodyfikowanej skali oksfordzkiej (MD=-0,22; 95%CI: -0,39; -0,06; p<0,01; Tab. 16). Analiza danych dla pozostałych zmiennych ciągłych ocenianych w badaniu nie wykazała znamiennej różnicy między grupami. Ponadto w badaniu SICCANOVE zużycie preparatów sztucznych łez podczas trwania badania było porównywalne między grupami.

**Tab. 16. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SICCANOVE (populacja z umiarkowanym do ciężkiego ZSO): zmiany wyników zmiennych ciągłych względem wartości wyjściowej.**

Punkt końcowy	Ikervis®			Nośnik leku			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
zmiana stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS), skala od 0 do 5	-1,05	0,98	241	-0,82	0,94	248	0,009	skorygowana -0,22 (-0,39; -0,06) <sup>^</sup>
zmiana wyniku ogólnej oceny dyskomfortu ocznego VAS, skala od 0 do 100, mm	-12,82	18,59	241	-11,21	19,34	248	0,808	-0,39 (-3,5; 2,8) <sup>^</sup>
zmiana stopnia barwienia się rogówki i spojówki zieloną lizaminą w skali van Bijstervelda, skala od 0 do 9	-2,4	-	241	-2,2	-	248	>0,05	0,2
zmiana wyniku testu Schirmera bez znieczulenia, mm/5 min	1,95	-	241	1,76	-	248	0,66	0,19
zmiana wyniku TBUT, sek.	1,17	1,98	241	1,13	2,12	248	>0,05	0,04 (-0,32; 0,40)
zmiana wyniku OSDI, skala od 0 do 100	-11,8	-	241	-9	-	248	>0,05	2,8

<sup>^</sup>wynik autorów badania

#### 4.2.5.3 Łączna analiza danych z badania SANSIKA i badania SICCANOVE

Poniższe dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Messmer et al. prezentowanego w 2016 r. na spotkaniu *Association for Research in Vision and Ophthalmology*.<sup>46</sup> Prezentowane w abstrakcie wyniki dotyczą łącznej analizy danych z badania SANSIKA i badania SICCANOVE.

Wyniki łącznej analizy danych z badań III fazy wskazały na przewagę leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem pod względem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów CFS-OSDI zarówno w:

- łącznej populacji (OR=1,66; 95%CI: 1,11; 2,50; Tab. 17; Ryc. 7) oraz
- populacji z ciężkim ZSO (OR=1,80; 95%CI: 1,04; 3,19); Tab. 17; Ryc. 7).

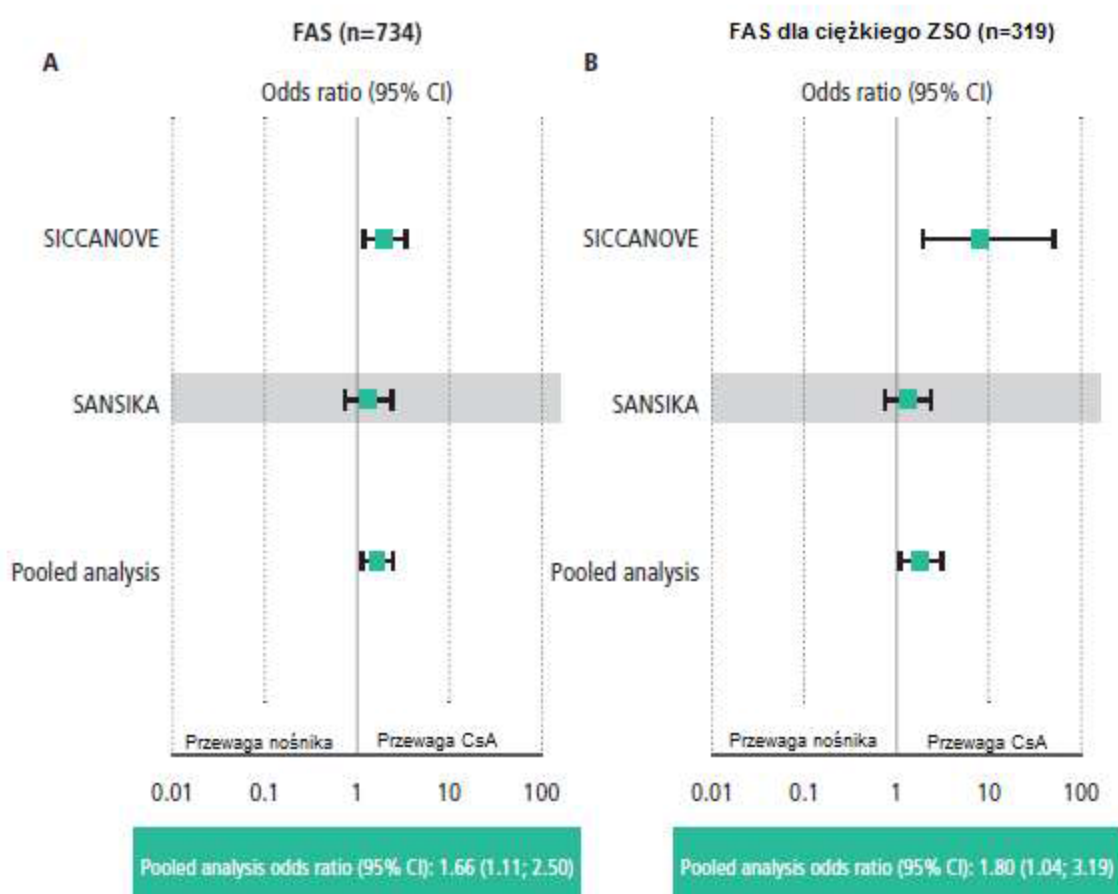
Odpowiedź na leczenie wg kryterium CFS-OSDI definiowano jako poprawę o co najmniej 2 stopnie wyniku CFS (7-punktowa, zmodyfikowana skala oksfordzka) i o co najmniej 30% wyniku OSDI.

**Tab. 17. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: wyniki łącznej analizy danych z badań SANSIKA i SICCANOVE dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS-OSDI.**

Populacja	Ikervis®			Nośnik leku			p	OR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		
FAS	85	395	21,5	44	339	13,0	0,015	1,66 (1,11; 2,50)^
FAS z ciężkim ZSO	57	193	29,5	23	129	17,8	0,038	1,80 (1,04; 3,19)^

^wyniki autorów badania

**Ryc. 7. Wyniki łącznej analizy danych z badania SANSIKA i SICCANOVE dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS-OSDI po 6 miesiącach leczenia (źródło: abstrakt konferencyjny Messmer 2016<sup>46</sup>).**



CsA - cyklosporyna A (Ikervis®); FAS (ang. *full analysis set*) - wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku

#### 4.2.6 Ocena bezpieczeństwa leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem

Ocenę bezpieczeństwa leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem przeprowadzono na podstawie łącznej analizy danych z badania SANSIKA i badania SICCANOVE. W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania leku Ikervis® w porównaniu ze stosowaniem nośnika:

- zdarzeń niepożądanych oczu (metaanaliza 2 badań; OR=1,93; 95%CI: 1,41; 2,64;  $p<0,01$ ; RD=0,15; 95%CI: 0,08; 0,22;  $p<0,01$ ; NNH=7);
- działań niepożądanych ogółem (badanie SANSIKA; OR=2,20; 95%CI: 1,20; 4,01;  $p<0,05$ ; RD=0,16; 95%CI: 0,05; 0,27;  $p<0,01$ ; NNH=6);
- działań niepożądanych oczu (metaanaliza 2 badań; OR=2,84; 95%CI: 2,01; 4,03;  $p<0,01$ ; RD=0,20; 95%CI: 0,14; 0,26;  $p<0,01$ ; NNH=5);
- działań niepożądanych oczu o dużym nasileniu (badanie SICCANOVE; OR=4,45; 95%CI: 2,77; 7,14;  $p<0,01$ ; RD=0,25; 95%CI: 0,18; 0,32;  $p<0,01$ ; NNH=4);
- bólu oka (badanie SICCANOVE; OR=2,62; 95%CI: 1,07; 6,44;  $p<0,05$ ; RD=0,04; 95%CI: 0,004; 0,08;  $p<0,05$ ; NNH=25);
- bólu w miejscu aplikacji leku (badanie SANSIKA; OR=4,23; 95%CI: 1,89; 9,46;  $p<0,01$ ; RD=0,20; 95%CI: 0,11; 0,30;  $p<0,01$ ; NNH=5);
- dyskomfortu ocznego związanego z wkropleniem leku (badanie SICCANOVE; OR=3,37; 95%CI: 2,22; 5,13;  $p<0,01$ ; RD=0,24; 95%CI: 0,16; 0,31;  $p<0,01$ ; NNH=4);
- nasilonego łzawienia (badanie SICCANOVE; OR=10,73; 95%CI: 1,36; 84,50;  $p<0,05$ ; RD=0,04; 95%CI: 0,01; 0,06;  $p<0,01$ ; NNH=25);
- podrażnienia oka (badanie SICCANOVE; OR=7,81; 95%CI: 3,24; 18,83;  $p<0,01$ ; RD=0,14; 95%CI: 0,09; 0,19;  $p<0,01$ ; NNH=7);
- podrażnienia w miejscu aplikacji leku (badanie SICCANOVE; OR=6,15; 95%CI: 2,09; 18,12;  $p<0,01$ ; RD=0,07; 95%CI: 0,04; 0,11;  $p<0,01$ ; NNH=14).

Profil bezpieczeństwa leku Ikervis® podczas 12 miesięcy stosowania w ramach badania SANSIKA był zbliżony do obserwowanego podczas 6-miesięcznej fazy randomizowanej w powyższym badaniu (Tab. 18, Tab. 19).



Tab. 18. Bezpieczeństwo cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach stosowania na podstawie danych z badania SANSIKA i SICCANOVE

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ikervis®			Nośnik leku			p	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p	NNH (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
<b>Zdarzenia niepożądane o gótem</b>											
zdarzenia niepożądane ogółem	SANSIKA	88	154	57,1	42	90	46,7	0,14	1,52 (0,90; 2,57) p=0,11	-	-
systemowe zdarzenia niepożądane	SICCANOVE	56	242	23,1	72	250	28,8	0,15	0,74 (0,50; 1,12) p=0,15	-	-
ciężkie zdarzenia niepożądane	SANSIKA	6	154	3,9	6	90	6,7	0,37	0,57 (0,18; 1,82) p=0,34	-	-
zdarzenia niepożądane oczu	SANSIKA	66	154	42,9	27	90	30,0	0,06	1,93 (1,41; 2,64) p<0,01; Ryc. 8	0,15 (0,08; 0,22) p<0,01; Ryc. 9	7 (5; 13)
	SICCANOVE	103	242	42,6	67	250	26,8	<0,01			
ciężkie zdarzenia niepożądane oczu	SANSIKA	0	154	0,0	1	90	1,1	0,37	0,79 (0,12; 5,30) p=0,81; Ryc. 10	-	-
	SICCANOVE	1	242	0,4	0	250	0,0	0,49			
zdarzenia niepożądane oczu o dużym nasileniu (ang. severe)	SANSIKA	9	154	5,8	5	90	5,6	1,00	1,98 (0,80; 4,93) p=0,14; Ryc. 11	-	-
	SICCANOVE	84	242	34,7	40	250	16,0	<0,01			
zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia	SANSIKA	21	154	13,6	9	90	10,0	0,55	1,42 (0,62; 3,25) p=0,41	-	-
zdarzenia niepożądane oczu skutkujące przerwaniem leczenia	SANSIKA	18	154	11,7	6	90	6,7	0,27	1,55 (0,91; 2,63) p=0,11; Ryc. 12	-	-
	SICCANOVE	24	242	9,9	18	250	7,2	0,33			

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ikervis®			Nośnik leku			p	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p	NNH (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
<b>Działania niepożądane</b>											
działania niepożądane ogółem	SANSIKA	57	154	37,0	19	90	21,1	0,01	2,20 (1,20; 4,01) p=0,01	0,16 (0,05; 0,27) p<0,01	6 (4; 20)
ciężkie działania niepożądane	SANSIKA	0	154	0,0	1	90	1,1	0,37	0,19 (0,01; 4,79) p=0,32	-	-
działania niepożądane oczu	SANSIKA	57	154	37,0	18	90	20,0	0,01	2,84 (2,01; 4,03) p<0,01; Ryc. 13	0,20 (0,14; 0,26) p<0,01; Ryc. 14	5 (4; 7)
	SICCANOVE	92	242	38,0	41	250	16,4	<0,01			
działania niepożądane oczu o dużym nasileniu (ang. severe)	SICCANOVE	87	242	36,0	28	250	11,2	<0,01	4,45 (2,77; 7,14) p<0,01	0,25 (0,18; 0,32) p<0,01	4 (3; 6)
<b>Wyszczególnione zdarzenia niepożądane</b>											
zgon	SANSIKA	0	154	0,0	0	90	0,0	1,00	-	-	-
ból oka	SICCANOVE	17	242	7,0	7	250	2,8	0,04	2,62 (1,07; 6,44) p=0,04	0,04 (0,004; 0,08) p=0,03	25 (12; 244)
ból w miejscu aplikacji leku	SANSIKA	45	154	29,2	8	90	8,9	<0,01	4,23 (1,89; 9,46) p<0,01	0,20 (0,11; 0,30) p<0,01	5 (3; 9)
dyskomfort oczny o dużym nasileniu związany z wkropleniem leku	SICCANOVE	7	242	2,9	0	250	0,0	0,01	15,96 (0,91; 280,92) p=0,06	-	-
dyskomfort oczny związany z wkropleniem leku	SICCANOVE	98	242	40,5	42	250	16,8	<0,01	3,37 (2,22; 5,13) p<0,01	0,24 (0,16; 0,31) p<0,01	4 (3; 6)
nasilone łzawienie	SICCANOVE	10	242	4,1	1	250	0,4	0,01	10,73 (1,36; 84,50) p=0,02	0,04 (0,01; 0,06) p<0,01	25 (17; 100)
podrażnienie oka	SICCANOVE	39	242	16,1	6	250	2,4	<0,01	7,81 (3,24; 18,83) p<0,01	0,14 (0,09; 0,19) p<0,01	7 (5; 11)

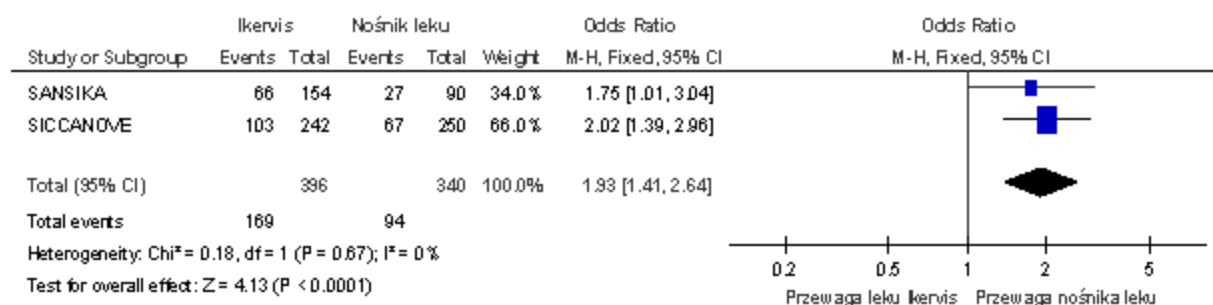
*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ikervis®			Nośnik leku			p	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p	NNH (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
podrażnienie w miejscu aplikacji leku	SICCANOVE	22	242	9,1	4	250	1,6	<0,01	6,15 (2,09; 18,12) p<0,01	0,07 (0,04; 0,11) p<0,01	14 (9; 25)
przekrwienie spojówek	SICCANOVE	6	242	2,5	3	250	1,2	0,33	2,09 (0,52; 8,47) p=0,30	.	.
rumień powieki	SICCANOVE	9	242	3,7	5	250	2,0	0,29	1,89 (0,63; 5,73) p=0,26	.	.
zapalenie gruczołów Meiboma	SICCANOVE	6	242	2,5	6	250	2,4	1,00	1,03 (0,33; 3,25) p=0,95	.	.

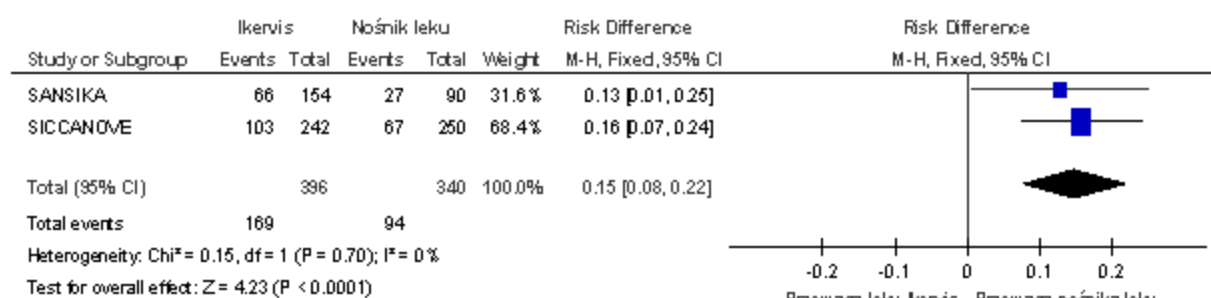
**Tab. 19. Bezpieczeństwo cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) po 12 miesiącach stosowania na podstawie danych z badania SANSIKA**

Zdarzenie niepożądane	Ikervis®		
	n	N	%
<b>Zdarzenia niepożądane</b>			
zdarzenia niepożądane ogółem	113	154	73,4
ciężkie zdarzenia niepożądane	14	154	9,1
zdarzenia niepożądane oczu	86	154	55,8
ciężkie zdarzenia niepożądane oczu	0	154	0,0
zdarzenia niepożądane oczu o dużym nasileniu (ang. <i>severe</i> )	11	154	7,1
zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia	31	154	20,1
zdarzenia niepożądane oczu skutkujące przerwaniem leczenia	27	154	17,5
<b>Działania niepożądane</b>			
działania niepożądane	70	154	45,5
działania niepożądane oczu	70	154	45,5
ciężkie działania niepożądane	0	154	0,0

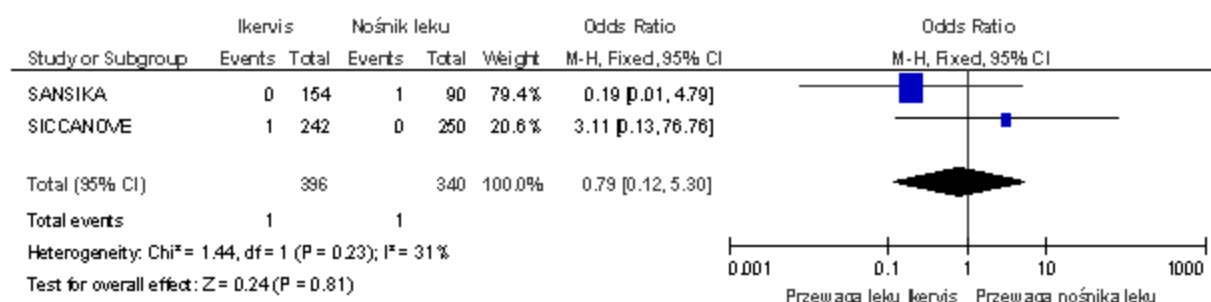
**Ryc. 8. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: zdarzenia niepożądane oczu. Miara wyników: iloraz szans.**



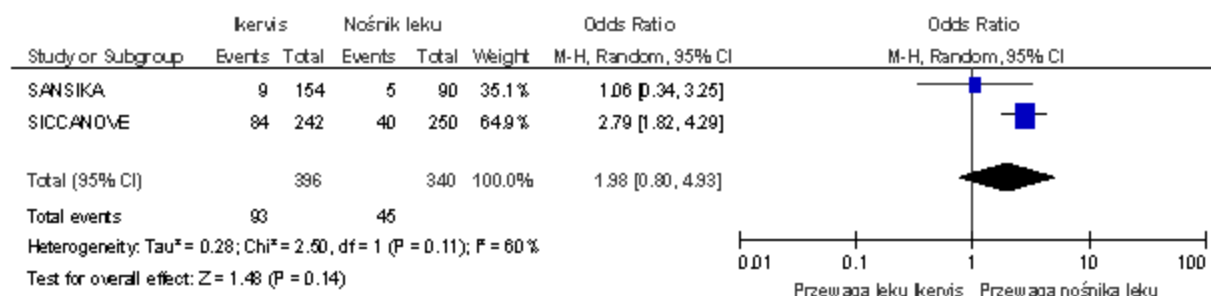
Ryc. 9. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: zdarzenia niepożądane oczu. Miara wyników: różnica ryzyka.



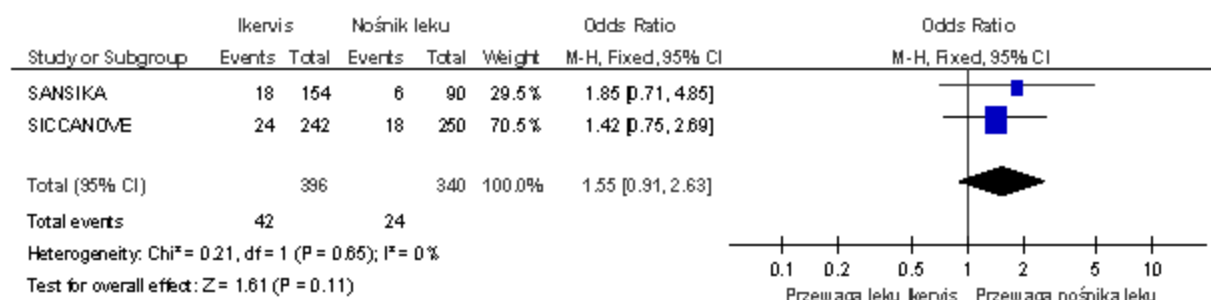
Ryc. 10. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: ciężkie zdarzenia niepożądane oczu. Miara wyników: iloraz szans.



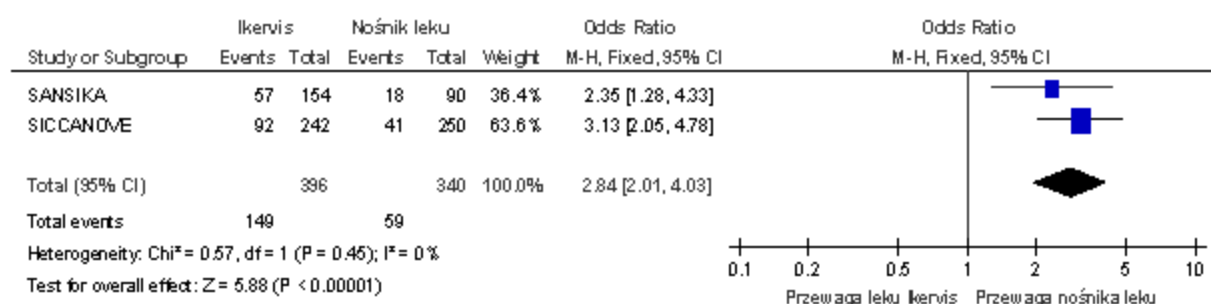
Ryc. 11. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: zdarzenia niepożądane oczu o dużym nasileniu. Miara wyników: iloraz szans.



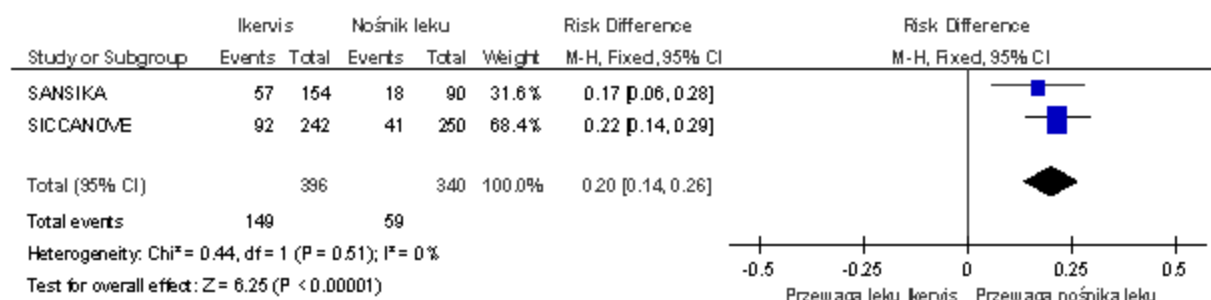
**Ryc. 12. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: zdarzenia niepożądane oczu skutkujące przerwaniem leczenia. Miara wyników: iloraz szans.**



**Ryc. 13. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: działania niepożądane oczu. Miara wyników: iloraz szans.**



**Ryc. 14. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: działania niepożądane oczu. Miara wyników: różnica ryzyka**



#### 4.2.7 Ocena leku Ikervis® w porównaniu z lekiem Restasis®

##### 4.2.7.1 Możliwość porównania pośredniego leków Ikervis® i Restasis®

Możliwość porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis® z lekiem Restasis® jest ograniczona. Główną przeszkodą jest brak badań RCT leku Restasis® w populacji z ciężkim ZSO o etiologii zbliżonej do obserwowanej w badaniu SANSIKA. Odnaleziono wyłącznie jedno badanie leku Restasis® przeprowadzone w populacji z ciężkim zapaleniem rogówki i spojówki, ale wywołanym zakażeniem

*Chlamydia trachomatis*. Z tego względu do analizy klinicznej włączono 2 badania RCT Restasis® w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, o charakterystyce zbliżonej do biorącej udział w badaniach leku Ikervis® (Sall 2000, Stevenson 2000).

Do przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych interwencji mogłoby posłużyć badanie leku Ikervis® SICCANOVE i badanie leku Restasis® Sall 2000 (podobna populacja i czas obserwacji). Jednakże w powyższych badaniach leki nie zostały porównane względem wspólnego komparatora. Składy nośników leków Ikervis® i Restasis® znacznie się między sobą różnią co wpływa m.in.: na czas utrzymywania się nośnika na powierzchni oka, a tym samym zmniejszania objawów ZSO. Szerzej o właściwościach nośników leków Ikervis® i Restasis® napisano w rozdziale 4.2.7.2.

Ponadto w badaniach leku Ikervis® i Restasis® stosowano różne skale do oceny tego samego parametru, np.: barwienia się rogówki fluoresceiną, wydzielania łez testem Schirmera, co dodatkowo utrudnia analizę różnic obserwowanych między grupami. Opis punktów końcowych ocenianych w badaniach leku Ikervis® znajduje się w rozdziale 4.2.4, a ocenianych w badaniach leku Restasis® w rozdziale 8.20.4.

Ze względu na różnice metodologiczne między badaniami w ramach analizy klinicznej nie można przeprowadzić porównania ilościowego skuteczności i bezpieczeństwa leków Ikervis® i Restasis®. Jednakże wyniki punktów końcowych, dla których w badaniach wykazano znamienne różnice między grupami zestawiono w formie tabelarycznej i opatrzone komentarzem w rozdziale 4.2.7.3.

#### **4.2.7.2 Różnice między nośnikiem leku Ikervis® i nośnikiem leku Restasis®**

Lek Ikervis® ma postać kationowej emulsji olej w wodzie. Właściwości kationowe leku Ikervis® zapewnia substancja pomocnicza w postaci chlorku cetalkonium. Chlorek cetalkonium jest związkiem organicznym z grupy czwartorzędowych soli amoniowych, który jest stosowany w lekach jako aktywny składnik (do łagodzenia bólu w przypadku owrzodzenia jamy ustnej) lub jako substancja pomocnicza (ze względu na właściwości amfilowe oraz dodatni ładunek).<sup>47</sup> Aktywność biologiczna chlorku cetalkonium jako substancji pomocniczej została opisana w literaturze naukowej<sup>48</sup> i książkach<sup>49</sup>. Chlorek cetalkonium tworzy dodatni ładunek, który zapewnia bioadhezyjne właściwości kationowych nanoemulsji na ujemnie naładowanej powierzchni oka. Dodatkowymi substancjami pomocniczymi w leku Ikervis® są: triglicerydy średniołańcuchowe, glicerol, tyloksapol, poloksamer 188, wodorotlenek sodu (do ustalenia pH) i woda do wstrzykiwań. Pozostałe substancje pomocnicze leku Ikervis® mają funkcje izotonizujące oraz zwiększające rozpuszczalność (glicerol), zwiększające lepkość, stabilizujące (tyloksapol), zwilżające (poloksamer).<sup>50,51</sup>

W skład leku Restasis® oprócz cyklosporyny wchodzi: gliceryna, olej rycynowy, polisorbate 80, karbomer 1342, woda oczyszczona i wodorotlenek sodu (do ustalenia pH). Restasis® ma postać anionowej emulsji typu o/w, której fazę olejową stanowi olej

rycynowy, zemulgowany w wodzie za pomocą polisorbátu 80. W skład fazy wodnej wchodzi dodatkowo glicerol (środek izotonizujący) i karbomer, zwiększający lepkość i stabilizujący powstałą emulsję.<sup>48</sup>

W odróżnieniu od leku Restasis<sup>®</sup>, który jest emulsją anionową oleju rycynowego w wodzie, lek Ikervis<sup>®</sup> jest emulsją kationową olej w wodzie, dzięki czemu cyklosporyna utrzymuje się dłużej w postaci filmu łzowego na powierzchni oka, co zwiększa jej biodostępność.<sup>49</sup> W badaniu przeprowadzonym przez Daull i wsp. wykazano, że cyklosporyna w postaci emulsji kationowej jest bardziej efektywna w porównaniu z Restasis<sup>®</sup> w dostarczaniu CsA do komórek docelowych. Tym samym wskazano na potencjalną przewagę emulsji kationowych nad anionowymi jako nośników dla leków stosowanych w chorobach powierzchni oczu.<sup>52</sup> Profile bezpieczeństwa emulsji kationowych i anionowych były porównywane w badaniu Liang 2012. W powyższym badaniu wykazano, że tolerancja obu emulsji była podobna, ale tylko emulsja kationowa wykazała zdolność utrzymywania normalnego stopnia gojenia się ludzkich komórek nabłonka rogówki *in vitro* i zmniejszania stanu zapalnego *in vivo*.<sup>53</sup>

Podobnie jak większość nabłoneków, komórki rogówki i spojówki są ujemnie naładowane w fizjologicznym pH i dlatego kationowe substancje przylegają do nich i łatwiej je penetrują. Co więcej ich błony komórkowe są pokryte warstwą mucyn zawierających ujemnie naładowane grupy kwasu siarkowego, które tworzą oddziaływania elektrostatyczne z dodatnimi wektorami i tym samym zwiększają czas utrzymywania się substancji na powierzchni rogówki.<sup>54</sup>

#### 4.2.7.3 Zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis<sup>®</sup> i leku Restasis<sup>®</sup> w porównaniu z nośnikiem

##### 4.2.7.3.1 Skuteczność

W tabeli poniżej zestawiono punkty końcowe, dla których wykazano istotność statystyczną różnicy wyników między grupami w badaniach leku Ikervis<sup>®</sup> bądź badaniach leku Restasis<sup>®</sup>.

Zarówno w badaniach leku Ikervis<sup>®</sup>, jak i badaniach leku Restasis<sup>®</sup>, wykazano przewagę leku w porównaniu z nośnikiem pod względem poprawy stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (Tab. 20). W badaniach leku Ikervis<sup>®</sup> różnice średnich zmian stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną między grupami ocenionego w zmodyfikowanej 7-punktowej skali oksfordzkiej (wartości od 0 do 5), po 6 miesiącach leczenia wynosiły:

- -0,35 ( $p < 0,05$ ) i -0,33 ( $p < 0,05$ ) w badaniu SANSIKA odpowiednio dla danych skorygowanych i danych obserwowanych,
- -0,22 (95%CI: -0,39; -0,06;  $p < 0,01$ ) w badaniu SICCANOVE dla danych skorygowanych.



W badaniu Sall 2000 dla leku Restasis® po 6 miesiącach terapii różnica średnich zmian między grupami wyniosła -0,23 (95%CI: -0,39; -0,07;  $p < 0,01$ ), ocena w 6-punktowej skali oksfordzkiej, wartości od 0 do 5. Wykazano przewagę leku nad nośnikiem pod względem zmniejszania uszkodzenia nabłonka rogówki.

W badaniach leku Ikervis® wykazano ponadto znamienne przewagę leku nad nośnikiem pod względem:

- szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii wg kryterium CFS-OSDI (badanie SANSIKA; poprawa o co najmniej 3 stopnie CFS i o co najmniej 30% OSDI; analiza *post-hoc*; OR=2,78; 95%CI: 1,17; 6,65;  $p < 0,05$ ; RD=11,14; 95%CI: 2,89; 19,39;  $p < 0,01$ ).
- szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach wg kryterium CFS (badanie SANSIKA; poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS; analiza *post-hoc*; OR=3,33; 95%CI: 1,70; 6,54;  $p < 0,001$ ; RD=21,43; 95%CI: 10,99; 31,87;  $p < 0,001$ ).

Ponadto w badaniu SICCANOVE znamienne większy odsetek pacjentów stosujących Ikervis® (50,2%) odpowiedział na leczenie wg kryterium VAS (poprawa o co najmniej 25% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS), w porównaniu z pacjentami otrzymującymi nośnik (42%,  $p < 0,05$ ). Jednakże własna analiza danych nie wykazała znamiennej przewagi leku Ikervis® pod względem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg VAS (OR=1,40; 95%CI: 0,98; 1,99;  $p > 0,05$ ).

W badaniu leku Restasis® Sall 2000 wykazano ponadto znamienne przewagę leku nad nośnikiem pod względem zmiany wyniku testu Schirmera ze znieczuleniem po 6 miesiącach terapii (MD=0,48; 95%CI: 0,27; 0,69;  $p < 0,001$ , skala 5-punktowa).

Warto wspomnieć, że zakwalifikowane badania leku Restasis®, podobnie jak badanie SICCANOVE, zostały przeprowadzone w populacji z łagodniejszą postacią ZSO niż wnioskowana co mogło przełożyć się na uzyskane wyniki badań.

Tab. 20. Zestawienie skuteczności Ikervis® vs nośnik i Restasis® vs nośnik: punkty końcowe, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku.

Porównanie	Ikervis® vs nośnik		Restasis® vs nośnik	
	Ciężki ZSO	Umiarkow any do ciężkiego ZSO		
Kod badania	SANSIKA	SICCANOVE	Stevenson 2000	Sall 2000
Czas terapii w badaniu	6 miesięcy	6 miesięcy	12 tygodni	6 miesięcy
odpowiedź na leczenie wg kryterium CFS-OSDI (poprawa o co najmniej 3 stopnie CFS i o co najmniej 30% OSDI; analiza <i>post-hoc</i> )	przewaga leku Ikervis®	nd	nd	nd
odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS (poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS; analiza <i>post-hoc</i> )	przewaga leku Ikervis®	nd	nd	nd
stopień barwienia się rogówki fluoresc eina (zmiana lub wynik końcowy)	przewaga leku Ikervis® pod względem zmiany wyniku	przewaga leku Ikervis® pod względem zmiany wyniku	bd	przewaga leku Restasis® pod względem zmiany wyniku
odpowiedź na leczenie wg kryterium VAS (poprawa o co najmniej 25% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS względem stanu wyjściowego)	brak znamiennej różnicy między grupami	przewaga leku Ikervis® (analiza badaczy)	nd	nd
zmiana wyniku całkowitego (wynik łączny dla 4 objawów przedmiotowych i 4 objawów podmiotowych)	nd	nd	nd	nd
wyniku testu Schirmera (zmiana lub wynik końcowy)	brak znamiennej różnicy między grupami pod względem zmiany wyniku testu bez znieczulenia	brak znamiennej różnicy między grupami pod względem zmiany wyniku testu bez znieczulenia	bd	przewaga leku Restasis® pod względem zmiany wyniku testu ze znieczuleniem
nd - punkt końcowy nie był oceniany w badaniu; bd - punkt końcowy był oceniany w badaniu, ale nie podano wyników oceny				

#### 4.2.7.3.2 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia/działania niepożądane, dla których wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami oraz zdarzenia/działania niepożądane raportowane zarówno w badaniach leku Ikervis® jak i Restasis®.

Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi zarówno w badaniach leku Ikervis® i Restasis® były:

- zdarzenie niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane ogółem skutkujące przerwaniem leczenia,
- działania niepożądane ogółem,
- ból oka,
- przekrwienie spojówek.

W badaniu SANSIKA odnotowano większe ryzyko wystąpienia:

- działań niepożądanych ogółem (badanie SANSIKA; OR=2,20; 95%CI: 1,20; 4,01;  $p<0,05$ ; RD=0,16; 95%CI: 0,05; 0,27;  $p<0,01$ ) oraz
- bólu oka (badanie SICCANOVE; OR=2,62; 95%CI: 1,07; 6,44;  $p<0,05$ ; RD=0,04; 95%CI: 0,004; 0,08;  $p<0,05$ )

podczas terapii lekiem Ikervis® w porównaniu z nośnikiem. Podobnej zależności nie odnotowano w badaniach leku Restasis®. Pod względem pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach obu leków nie wykazano znamienych różnic między grupami.

**Tab. 21. Zestawienie bezpieczeństwa Ikervis® vs nośnik i Restasis® vs nośnik: zdarzenia/działania niepożądane, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku lub raportowane zarówno w badaniach leku Ikervis® jak i Restasis®.**

Porównanie	Ikervis® vs nośnik		Restasis® vs nośnik	
Nasilenie choroby	Ciężkie ZSO	Umiarkowane do ciężkiego ZSO		
Kod badania	SANSIKA	SICCANOVE	Stevenson 2000	Sall 2000
Czas terapii w badaniu	6 miesięcy	6 miesięcy	12 tygo dni	6 miesięcy
zdarzenia niepożądane ogółem	brak różnicy między grupami	bd	bd	bd
zdarzenia niepożądane ogółem skutkujące przerwaniem leczenia	brak różnicy między grupami	bd	bd	brak różnicy między grupami

Porównanie	Ikervis® vs nośnik		Restasis® vs nośnik	
Nasilenie choroby	Ciężkie ZSO	Umiarkowane do ciężkiego ZSO		
Kod badania	SANSIKA	SICCANOVE	Stevenson 2000	Sall 2000
Czas terapii w badaniu	6 miesięcy	6 miesięcy	12 tygodni	6 miesięcy
zdarzenia niepożądane oczu	przewaga nośnika		bd	bd
działania niepożądane ogółem	przewaga nośnika	bd	bd	brak znamiennej różnicy między grupami
działania niepożądane oczu	przewaga nośnika		bd	bd
działania niepożądane oczu o dużym nasileniu (ang. <i>severe</i> )	bd	przewaga nośnika	bd	bd
ból oka	bd	przewaga nośnika	bd	brak znamiennej różnicy między grupami
ból w miejscu aplikacji leku	przewaga nośnika	bd	bd	bd
dyskomfort oczny związany z wkropleniem leku	bd	przewaga nośnika	bd	bd
nasilone łzawienie	bd	przewaga nośnika	bd	bd
podrażnienie oka	bd	przewaga nośnika	bd	bd
podrażnienie w miejscu aplikacji leku	bd	przewaga nośnika	bd	bd
przekrwienie spojówek	bd	brak znamiennej różnicy między grupami	bd	brak znamiennej różnicy między grupami
uczucie pieczenia oka	bd	bd	bd	przewaga nośnika
bd - zdarzenie niepożądane nie zostało wymienione w publikacji z badania;				

Dodatkowo określono też bezpieczeństwo długotrwałego stosowania kropli do oczu zawierających cyklosporynę na podstawie badania Straub 2016.<sup>55</sup> W dziesięcioletnim retrospektywnym badaniu Straub 2016, w którym udział wzięło 26 pacjentów, mediana czasu stosowania preparatu Restasis® (0,01% cyklosporyna) wyniosła 23 miesiące. Działania niepożądane odnotowano u 15% biorących udział w badaniu: 10% zgłaszało

uczucie pieczenia w miejscu podania leku, 3% kłucie w miejscu podania leku, a 2% zaczerwienienie oczu natychmiast po podaniu leku. Tylko dwóch pacjentów czasowo (1-2 miesiące) przerwało stosowanie cyklosporyny z powodu działań niepożądanych leku. Po ponownym rozpoczęciu stosowania cyklosporyny, lek ten był dobrze tolerowany przez pacjentów.

#### **4.2.8 Ocena leku Ikervis® w porównaniu z lekami recepturowymi zawierającymi cyklosporynę**

Z powodu braku badań klinicznych dotyczących stosowania leków recepturowych zawierających cyklosporynę u pacjentów z zespołem suchego oka, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej, niemożliwe było porównanie ich wyników z wynikami badań leku Ikervis®. Dokładny opis badań zidentyfikowanych podczas przeglądu systematycznego zamieszczono w aneksie 8.21.

#### **4.2.9 Ocena leku Ikervis® w porównaniu z kortykosteroidami w postaci kropli do oczu**

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania kortykosteroidów w postaci kropli do oczu przez pacjentów z zespołem suchego oka, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej. W związku z tym niemożliwym było porównanie wyników badań kortykosteroidów i leku Ikervis®. Dokładny opis badań zidentyfikowanych podczas przeglądu systematycznego zamieszczono w aneksie 8.22.

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis® we wnioskowanym wskazaniu (ciężkie zapalenie rogówki u dorosłych pacjentów z ZSO) przeprowadzono na podstawie wyników 12-miesięcznego badania RCT SANSIKA, w którym wzięło udział 245 pacjentów. Mała liczba badań leku Ikervis® we wnioskowanym wskazaniu stanowi ograniczenie analizy. Z tego względu w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis® przedstawiono również wyniki badania RCT wnioskowanego leku przeprowadzonego w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, w którym wzięło udział 492 pacjentów (badanie SICCANOVE). Wyniki opublikowane w formie pełnotekstowej uzupełniono danymi prezentowanymi w materiałach konferencyjnych.

W ramach systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych i źródeł dodatkowych nie odnaleziono badań RCT Restasis® w populacji z ciężkim ZSO co stanowi ograniczenie analizy. Odnaleziono wyłącznie badanie w populacji z ciężkim zapaleniem rogówki i spojówki wywołanym przez serotypy A, B, Ba i C *Chlamydia trachomatis*, czyli w populacji pacjentów z jaglicą (pacjenci z infekcjami byli wykluczani z badań leku Ikervis®). Ze względu na to, że etiologia ciężkiego ZSO w badaniu leku Ikervis® SANSIKA jest inna niż we wspomnianym badaniu leku Restasis®<sup>83</sup> nie zostało ono włączone do analizy.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku Restasis® przeprowadzono na podstawie 2 badań RCT, w których populację badaną stanowili pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO. Jest to ograniczenie analizy ponieważ populacja w badaniach Restasis® nie jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem leku Ikervis®. Pod względem nasilenia choroby populacja w badaniach Restasis® jest zbliżona do populacji w badaniu leku Ikervis® SICCANOVE, które stanowi dodatkowe źródło danych w analizie.

Brak badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej dla dwóch komparatorów - leków recepturowych zawierających cyklosporynę oraz kortykosteroidów w postaci kropli do oczu jest kolejnym ograniczeniem powyższej analizy. Niemożliwe jest porównanie skuteczności leku Ikervis® u pacjentów z zespołem suchego oka ze skutecznością wspomnianych technologii stosowanych przez populację o podobnej charakterystyce.

Ograniczeniem analizy jest również brak danych dotyczących efektywności praktycznej leku Ikervis®, co może być związane z niedawną rejestracją leku w Unie Europejskiej. Ikervis® uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE 19 marca 2015 r.

## **6 DYSKUSJA**

### **6.1 Dostępne dane i zastosowane metody**

W dniu 03.08.2018 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny w zespole suchego oka w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). W procesie wyszukiwania wykorzystano również z piśmiennictwa artykułów znalezionych w powyższych bazach danych, rejestrów badań klinicznych oraz materiałów prezentowanych na spotkaniach *Association for Research in Vision and Ophthalmology*. Powyższe źródła danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) oraz leków recepturowych w postaci kropli do oczu z cyklosporyną w zespole suchego oka.

Dnia 03.08.2018 r. przeszukano powyższe bazy danych pod kątem badań pierwotnych skuteczności i bezpieczeństwa kortykosteroidów w postaci kropli do oczu w leczeniu zespołu suchego oka.

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do analizy - Hoy 2017. Przegląd ten opierał się na tych samych badaniach randomizowanych, które włączono do niniejszej analizy. Wnioski z przeglądu Hoy 2017 wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo cyklosporyny 0,1% w leczeniu zespołu suchego oka, jednak ze względu na m.in. brak szczegółowego opisu przeprowadzenia przeglądu i niewystarczającego opisu włączonych badań, jest to przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) odnaleziono trzy publikacje pełnotekstowe: 2 z badania SANSIKA, w którym wzięli udział pacjenci z ciężkim zespołem suchego oka oraz 1 z badania SICCANOVE, w którym wzięli udział pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka. Odnaleziono także 3 abstrakty konferencyjne prezentujące dodatkowe dane z badań SANSIKA i SICCANOVE, 6-miesięcznej fazy przedłużonej SANSIKA OLE oraz badania Post-SANSIKA będącego dwuletnią fazą obserwacyjną utrzymywania się efektu terapeutycznego u pacjentów po zakończeniu badania SANSIKA. Nie odnaleziono badań przedstawiających wyniki efektywności praktycznej leku Ikervis®.

W toku wyszukiwania badań pierwotnych leku Restasis® nie odnaleziono badań RCT przeprowadzonych w populacji z ciężkim ZSO, o etiologii choroby zbliżonej do obserwowanej w populacji badań SANSIKA i SICCANOVE. Odnaleziono jedynie badanie RCT leku Restasis® przeprowadzone w populacji z ciężkimi objawami jaglicy. Badanie to nie spełniało kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Ponadto odnaleziono 2 badania

RCT Restasis® dotyczące populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, których metodologię oraz charakterystykę populacji oceniano względem podobieństwa z badaniami leku Ikervis®.

Podczas wyszukiwania badań opisujących leki recepturowe w postaci kropli do oczu zawierających cyklosporynę oraz tych dotyczących kortykosteroidów w postaci kropli do oczu, które mogłyby stanowić potencjalne komparatory dla leku Ikervis®, nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej. Ze względu na zbyt krótki czas trwania badań, nieadekwatny komparator lub nieadekwatną populację, porównanie wyników powyższych badań z wynikami badań leku Ikervis® nie było możliwe.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### 6.2.1 Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy klinicznej

#### *Charakterystyka zakwalifikowanych badań leku Ikervis®*

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 2 badania RCT leku Ikervis® (SANSIKA i SICCANOVE), w których komparatorem był nośnik leku. Obydwa badania przeprowadzono w populacji europejskiej. W badaniu SANSIKA wzięło udział 245 pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka (stopień 4. barwienia się rogówki fluoresceiną wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej). Natomiast w badaniu SICCANOVE wzięło udział 492 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka (stopień między 2. a 4. barwienia się rogówki fluoresceiną wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej). W obu badaniach faza randomizowana trwała 6 miesięcy. Ponadto w badaniu SANSIKA po zakończeniu fazy randomizowanej rozpoczynała się 6-miesięczna faza otwarta, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali lek Ikervis®. Do fazy przedłużonej badania (SANSIKA OLE), zostało włączonych 207 pacjentów po zakończeniu 6-miesięcznego badania SANSIKA. Fazę przedłużoną badania SANSIKA ukończyło 177 pacjentów, dostarczając informacji na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa codziennego stosowania leku Ikervis® przez okres do 12 miesięcy. Dodatkowe dane dotyczące utrzymywania się efektu leczniczego leku Ikervis® u pacjentów z ciężkim ZSO, leczonych badanym lekiem przez 6 - 12 miesięcy (w badaniach SANSIKA i SANSIKA OLE) uzyskano z abstraktu konferencyjnego opisującego dwuletnią fazę obserwacyjną pacjentów - Post-SANSIKA.



### Charakterystyka zakwalifikowanych badań leku Restasis®

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 2 badania RCT leku Restasis® w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, w których interwencją porównawczą był nośnik leku (Sall 2000 oraz Stevenson 2000). Zarówno badanie Sall 2000, jak i Stevenson 2000 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych. Wielkość populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO wyniosła 90 pacjentów w badaniu Stevenson 2000 oraz 877 pacjentów w badaniu Sall 2000. U wszystkich pacjentów występował co najmniej umiarkowany stopień uszkodzenia powierzchni rogówki. Faza randomizowana w badaniu Sall 2000 trwała 6 miesięcy. W badaniu Stevenson 2000 faza randomizowana trwała 12 tygodni, a po niej następowała 4-tygodniowa obserwacja pacjentów. Po zakończeniu fazy randomizowanej w badaniu Sall 2000 pacjenci mogli zostać włączeni do 3-letniej fazy przedłużonej badania, podczas której otrzymywali cyklosporynę 0,1% w postaci emulsji anionowej.

Podczas wyszukiwania badań opisujących leki recepturowe w postaci kropli do oczu zawierające cyklosporynę oraz tych dotyczących kortykosteroidów w postaci kropli do oczu, nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy. Ze względu na zbyt krótki czas trwania badań, nieadekwatny komparator lub nieadekwatną populację, porównanie wyników powyższych badań z wynikami badań leku Ikervis® nie było możliwe.

Autorzy analizy byli zgodni co do wszystkich badań włączonych do niniejszego opracowania.

### 6.2.2 Wyniki badań RCT leku Ikervis®

W badaniu SANSIKA wykazano znamienne przewagę leku Ikervis® nad nośnikiem pod względem poprawy uszkodzenia powierzchni rogówki u pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO (ciężkie ZSO). Różnica średnich zmian stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną między grupami, ocenionego w zmodyfikowanej 7-punktowej skali oksfordzkiej (wartości od 0 do 5), po 6 miesiącach leczenia wynosiła -0,35 ( $p < 0,05$ ) dla danych skorygowanych i -0,33 ( $p < 0,05$ ) dla danych obserwowanych. Zgodnie ze zmodyfikowaną oksfordzką skalą klasyfikacji logarytmicznej (ang. *modified Oxford logarithmic grading scale*), różnica 0,35 odpowiada średnio o ok. 50% większej liczbie zabarwionych fluoresceiną punktów na powierzchni rogówki w grupie nośnika w porównaniu z grupą Ikervis®, co uznaje się za wynik istotny klinicznie.

Również w badaniu SICCANOVE, w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, wykazano znamienne przewagę Ikervis® nad nośnikiem pod względem poprawy stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną. Różnica między grupami wyniosła -0,22 (95%CI: -0,39; -0,06;  $p < 0,01$ ) w zmodyfikowanej 7-punktowej skali oksfordzkiej (wartości od 0 do 5) po 6 miesiącach leczenia.

W badaniu SANSIKA nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie wg przyjętych kryteriów. Jednakże w celu wykrycia efektu terapeutycznego leku Ikervis® w grupie pacjentów, którzy uzyskali znaczną poprawę wyniku CFS, autorzy badania SANSIKA przeprowadzili analizę *post-hoc*. W ramach analizy *post-hoc* przyjęto, że do uzyskania odpowiedzi na leczenie wymagana jest poprawa o co najmniej 3 stopnie (a nie 2 stopnie jak poprzednio) wyniku CFS w 7-punktowej zmodyfikowanej skali oksfordzkiej względem wartości wyjściowej. Tym samym przyjęto bardziej restrykcyjne kryteria poprawy powierzchni rogówki do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Uwzględniając powyższe kryteria wykazano statystycznie istotną przewagę leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem pod względem:

- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS-OSDI (poprawa o co najmniej 3 stopnie CFS i o co najmniej 30% OSDI; OR=2,78; 95%CI: 1,17; 6,65;  $p<0,05$ ; RD=11,14; 95%CI: 2,89; 19,39;  $p<0,01$ ).
- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS (poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS; OR=3,33; 95%CI: 1,70; 6,54;  $p<0,001$ ; RD=21,43; 95%CI: 10,99; 31,87;  $p<0,001$ ).

Podczas 6-miesięcznej otwartej fazy przedłużonej badania SANSIKA, do której zakwalifikowano 207 pacjentów, którzy ukończyli fazę randomizowaną, poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych ZSO uzyskana podczas fazy randomizowanej w grupie pacjentów leczonych cyklosporyną 0,1% (Ikervis®) utrzymywała się lub zwiększyła podczas kontynuacji stosowania leku Ikervis® w fazie otwartej. Podczas fazy otwartej odnotowano stale zwiększającą się poprawę wyniku CFS. Ponadto w badaniu SANSIKA odsetek pacjentów bez barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS=0) w 12. miesiącu leczenia, czyli po zakończeniu fazy otwartej zwiększył się około dwukrotnie względem wyniku obserwowanego w 6. miesiącu leczenia (po zakończeniu fazy randomizowanej).

Wyniki łącznej analizy danych z badań SANSIKA i SICCANOVE wskazują na przewagę leku Ikervis® w porównaniu z nośnikiem pod względem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów CFS-OSDI (poprawa o co najmniej 2 stopnie wyniku CFS i o co najmniej 30% wyniku OSDI) zarówno w:

- łącznej populacji obu badań (OR=1,66; 95%CI: 1,11; 2,50) oraz
- łącznej populacji z ciężkim ZSO z obu badań (OR=1,80; 95%CI: 1,04; 3,19).

Analiza bezpieczeństwa leku Ikervis®, przeprowadzona na podstawie łącznej analizy danych z badania SANSIKA i badania SICCANOVE, wykazała znamienne większe ryzyko wystąpienia w grupie Ikervis® w porównaniu z grupą nośnika:

- zdarzeń niepożądanych oczu (metaanaliza 2 badań; OR=1,93; 95%CI: 1,41; 2,64; NNH=7);

- działań niepożądanych ogółem (badanie SANSIKA; OR=2,20; 95%CI: 1,20; 4,01; NNH=6);
- działań niepożądanych oczu (metaanaliza 2 badań; OR=2,84; 95%CI: 2,01; 4,03; NNH=5);
- działań niepożądanych oczu o dużym nasileniu (badanie SICCANOVE; OR=4,45; 95%CI: 2,77; 7,14; NNH=4);
- bólu oka (badanie SICCANOVE; OR=2,62; 95%CI: 1,07; 6,44; NNH=25);
- bólu w miejscu aplikacji leku (badanie SANSIKA; OR=4,23; 95%CI: 1,89; 9,46; NNH=5);
- dyskomfortu ocznego związanego z wkropleniem leku (badanie SICCANOVE; OR=3,37; 95%CI: 2,22; 5,13; NNH=4);
- nasilonego łzawienia (badanie SICCANOVE; OR=10,73; 95%CI: 1,36; 84,50; NNH=25);
- podrażnienia oka (badanie SICCANOVE; OR=7,81; 95%CI: 3,24; 18,83; NNH=7);
- podrażnienia w miejscu aplikacji leku (badanie SICCANOVE; OR=6,15; 95%CI: 2,09; 18,12; NNH=14).

W badaniach nie odnotowano systemowych zdarzeń niepożądanych, które mogłyby sugerować ogólnoustrojową absorpcję cyklosporyny. Profil bezpieczeństwa leku Ikervis® podczas łącznego 12-miesięcznego okresu stosowania w ramach badania SANSIKA był zbliżony do obserwowanego podczas 6-miesięcznej fazy randomizowanej w powyższym badaniu.

#### **6.2.2.1 Istotność statystyczna różnic zaobserwowanych w badaniach klinicznych**

W badaniu SANSIKA 28,6% pacjentów stosujących lek Ikervis® uzyskało odpowiedź na leczenie wg kryteriów CFS-OSDI (poprawa o co najmniej 2 stopnie wyniku CFS i o co najmniej 30% wyniku OSDI) po 6 miesiącach terapii. Jednakże znaczną poprawę odnotowano również u pacjentów stosujących nośnik leku, a różnica między grupami nie uzyskała istotności statystycznej. Analiza danych dotyczących skuteczności z badań SANSIKA i SICCANOVE wykazała podobną tendencję do poprawy objawów przedmiotowych i podmiotowych ZSO obserwowaną zarówno podczas terapii lekiem Ikervis® jak i stosowania nośnika.

Brak wykazania statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych lekiem Ikervis® a leczonych nośnikiem pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie wg kryteriów CFS-OSDI, jak również pod względem większości drugorzędowych punktów końcowych, może wynikać ze zdolności samego nośnika do poprawy objawów ZSO.<sup>56,57</sup> Nośnik leku Ikervis® jest kationową emulsją olej w wodzie niezawierającą konserwantów. Skład nośnika wpływa na zwiększenie czasu retencji

nanokropel na powierzchni oka poprzez oddziaływanie elektrostatyczne z ujemnie naładowanymi składnikami filmu łzowego. Ta właściwość nośnika poprawia dostarczanie leku do oka, ale również zwiększa nawodnienie i natłuszczenie filmu łzowego oraz jego stabilność.<sup>48,52,58</sup>

Dodatkowo na punkty końcowe oceniające jednoczesną poprawę zarówno objawów podmiotowych jak i przedmiotowych, może mieć wpływ udokumentowana słaba korelacja pomiędzy objawami podmiotowymi i przedmiotowymi ZSO.<sup>59,60,61</sup> Subiektywność odczuwania nasilenia objawów ZSO przez pacjentów oraz zmniejszona wrażliwość rogówki w ciężkim ZSO (konsekwencja destrukcji unerwienia) może dodatkowo tłumaczyć brak osiągnięcia istotności statystycznej pierwszorzędowego punktu końcowego. Eksperti sugerują jednak, że wpływ leku na poprawę objawów przedmiotowych jest wystarczającym dowodem na działanie leku w zapobieganiu progresji choroby.<sup>60,62,63</sup>

Eksperti, z którymi skonsultowano wyniki badania sugerują też, że uszkodzenie oraz stan zapalny powierzchni oka (mierzone odpowiednio w CFS oraz poziomie ekspresji ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA-DR) w komórkach powierzchni spojówki – jedyne parametry, których poprawa była istotnie wyższa w grupie pacjentów stosujących Ikervis® w porównaniu do grupy stosującej nośnik) mogą być czynnikami, które występują na początku całego łańcucha objawów ZSO, a w ich wyniku pojawiają się kolejne. Efektywne leczenie może skutkować natychmiastową poprawą tych parametrów, natomiast poprawa kolejnych objawów połączonych z powyższymi zachodzi o wiele wolniej i może trwać nawet latami.<sup>63</sup>

#### **6.2.2.2** **Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego leków Ikervis® i Restasis®**

Możliwość porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis® z lekiem Restasis® była ograniczona. Główną przeszkodą był brak badań RCT leku Restasis® w populacji z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO o etiologii zbliżonej do obserwowanej w badaniu SANSIKA. Odnaleziono wyłącznie jedno badanie leku Restasis® przeprowadzona w populacji z ciężkim zapaleniem rogówki i spojówki wywołane zakażeniem *Chlamydia trachomatis* (czyli o etiologii odmiennej niż u pacjentów z badań rejestracyjnych leku Ikervis®). Z tego względu do analizy klinicznej włączono 2 badania RCT Restasis® w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, o charakterystyce zbliżonej do biorącej udział w badaniach leku Ikervis® (Sall 2000, Stevenson 2000).

Do przeprowadzenia porównania pośredniego mogłoby posłużyć badanie leku Ikervis® SICCANOVE i badanie leku Restasis® Sall 2000 (podobna populacja i czas obserwacji). Jednakże w powyższych badaniach leki nie zostały porównane względem wspólnego komparatora. Składy nośników leków Ikervis® i Restasis® różnią się między sobą. Nośnik leku Ikervis® jest emulsją kationową, a nośnik leku Restasis® jest emulsją

anionową co wpływa m.in.: na czas utrzymywania się nośnika na powierzchni oka, a tym samym zmniejszanie objawów ZSO. Ponadto wykazano, że emulsja kationowa ma zdolność utrzymywania normalnego stopnia gojenia się ludzkich komórek nabłonka rogówki *in vitro* i zmniejszania stanu zapalnego rogówki *in vivo*, czego nie stwierdzono w przypadku emulsji anionowych.

W badaniach leku Ikervis® i Restasis® stosowano też różne skale do oceny tych samych punktów końcowych, co dodatkowo utrudnia analizę różnic między grupami. Na przykład stopień barwienia się rogówki fluoresceiną w badaniach leku Ikervis® oceniono w 7-punktowej zmodyfikowanej skali oksfordzkiej, a w badaniu Restasis® w 6-punktowej skali oksfordzkiej (badanie Sall 2000). Ponadto w badaniu leku Restasis® (Sall 2000), w odróżnieniu od badań leku Ikervis®, do oceny wydzielania łez testem Schirmera stosowano skale skategoryzowane.

Ze względu na liczne ograniczenia przedstawione powyżej w ramach analizy klinicznej nie można było przeprowadzić porównania ilościowego leków Ikervis® i Restasis®.

#### **6.2.2.3 Wynik porównania jakościowego leków Ikervis® i Restasis®**

Wynik porównania jakościowego skuteczności leków Ikervis® i Restasis® przedstawiono w Tab. 22. Wynik porównania jakościowego bezpieczeństwa analizowanych leków przedstawiono w Tab. 23. Analizując tabele należy zwrócić uwagę na populację, w której przeprowadzono badanie (jedynie w badaniu SANSIKA populacja była w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem) oraz na okres leczenia w badaniach (tylko w jednym badaniu leku Restasis® okres obserwacji był równy okresom z badań leku Ikervis®).

Zarówno w badaniach leku Ikervis®, jak i badaniach leku Restasis®, wykazano przewagę leku w porównaniu z nośnikiem pod względem poprawy stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną. Tym samym w obu badaniach wykazano przewagę leku nad nośnikiem pod względem zmniejszania uszkodzenia nabłonka rogówki (Tab. 22).

Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi zarówno w badaniach leku Ikervis® i Restasis® były: zdarzenie niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem skutkujące przerwaniem leczenia, działania niepożądane ogółem, ból oka, przekrwienie spojówek. W badaniach leku Ikervis® odnotowano większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz bólu oka podczas terapii lekiem w porównaniu z nośnikiem. Podobnej zależności nie odnotowano w badaniach leku Restasis® (Tab. 23).

**Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych, dla których uzyskano istotność statystyczną wyniku w badaniach leków Ikervis® i Restasis®.**

Porównanie	Ikervis® vs nośnik		Restasis® vs nośnik	
	Ciężki ZSO	Umiarkowany do ciężkiego ZSO		
Kod badania	SANSIKA	SICCANOVE	Stevenson 2000	Sall 2000
Czas terapii w badaniu	6 miesięcy	6 miesięcy	12 tygo dni	6 miesięcy
odpowieź na leczenie wg kryterium CFS-OSDI (poprawa o co najmniej 3 stopnie CFS i o co najmniej 30% OSDI; analiza <i>post-hoc</i> )	✓	nd	nd	nd
odpowiezi na leczenie wg kryterium CFS (poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS; analiza <i>post-hoc</i> )	✓	nd	nd	nd
stopień barwienia się rogówki fluoresceiną (zmiana lub wynik końcowy)	✓	✓	bd	✓
odpowieź na leczenie wg kryterium VAS (poprawa o co najmniej 25% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS względem stanu wyjściowego)	X	✓ (analiza badaczy)	nd	nd
zmiana wyniku całkowitego (wynik łączny dla 4 objawów przedmiotowych i 4 objawów podmiotowych)	nd	nd	nd	nd
wynik testu Schirmera (zmiana lub wynik końcowy)	X	X	bd	✓
<p>✓ - przewaga leku nad nośnikiem                      X - brak różnicy istotnej statystycznie między grupami                      nd - punkt końcowy nie był oceniany w badaniu;                      bd - punkt końcowy był oceniany w badaniu, ale nie podano wyników oceny</p>				

Tab. 23. Zdarzenia/działania niepożądane, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku lub raportowane zarówno w badaniach leku Ikervis® jak i Restasis®.

Porównanie	Ikervis® vs nośnik		Restasis® vs nośnik	
	Ciężkie ZSO	Umiarkowane do ciężkiego ZSO		
Kod badania	SANSIKA	SICCANOVE	Stevenson 2000	Sall 2000
Czas terapii w badaniu	6 miesięcy	6 miesięcy	12 tygodni	6 miesięcy
zdarzenia niepożądane ogółem	X	bd	bd	bd
zdarzenia niepożądane ogółem skutkujące przerwaniem leczenia	X	bd	bd	X
zdarzenia niepożądane oczu	✓		bd	bd
działania niepożądane ogółem	✓	bd	bd	X
działania niepożądane oczu	✓		bd	bd
działania niepożądane oczu o dużym nasileniu (ang. severe)	bd	✓	bd	bd
ból oka	bd	✓	bd	X
ból w miejscu aplikacji leku	✓	bd	bd	bd
dyskomfort oczny związany z wkropleniem leku	bd	✓	bd	bd
nasilone łzawienie	bd	✓	bd	bd
podrażnienie oka	bd	✓	bd	bd
podrażnienie w miejscu aplikacji leku	bd	✓	bd	bd
przekrwienie spojówek	bd	X	bd	X
uczucie pieczenia oka	bd	bd	bd	✓
✓ - przewaga nośnika nad lekiem X - brak różnicy istotnej statystycznie między grupami bd - zdarzenie niepożądane nie zostało wymienione w publikacji z badania;				

### 6.2.3 Porównanie leku Ikervis® z lekami recepturowymi zawierającymi cyklosporynę oraz kortykosteroidami w postaci kropli do oczu

Innymi technologiami, które można rozważyć jako potencjalne komparatory leku Ikervis®, są leki recepturowe zawierające cyklosporynę oraz kortykosteroidy w postaci kropli do oczu. Podczas wyszukiwania badań opisujących powyższe technologie nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy. Ze względu na zbyt krótki czas trwania badań, nieadekwatny komparator lub nieadekwatną populację, porównanie wyników powyższych badań z wynikami badań leku Ikervis® nie było możliwe. Dokładny opis zidentyfikowanych badań dla powyższych technologii zamieszczono w aneksie 8.21. i 8.22.

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Wyniki badań farmakokinetycznych

Daull i współpracownicy przeprowadzili badanie farmakokinetyki cyklosporyny w kroplach do oczu do stosowania miejscowego, w którym porównali farmakokinetykę emulsji kationowych i anionowych, a precyzyjnie:<sup>52</sup>

- emulsji anionowej cyklosporyny w stężeniu 0,05% (preparat Restasis®),
- emulsji kationowej cyklosporyny w stężeniu 0,05%,
- emulsji kationowej cyklosporyny w stężeniu 0,1% (preparat Ikervis®).

Porównanie emulsji cyklosporyny o tym samym stężeniu (0,05%) wykazało, że emulsja kationowa, w porównaniu z anionową charakteryzowała się:

- o 84% większym stężeniem maksymalnym w rogówce (1371,8 vs 747,8 ng/g),
- o 43% mniejszym klirensie rogówkowym (czyli szybkością eliminacji leku z rogówki; 0,8 vs 1,4 g/h),
- w konsekwencji - 1,4-rza większą ekspozycją na lek (AUC).

Spośród trzech badanych preparatów cyklosporyny, najlepsze właściwości farmakokinetyczne charakteryzowały emulsję kationową cyklosporyny w stężeniu 0,1% (preparat Ikervis®):

- stężenie maksymalne w rogówce - 2691,7 ng/g,
- klirens rogówkowy - 0,6 g/h,
- 1,58-rzy większą ekspozycją na lek niż preparat Restasis® (AUC).

### 6.3.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii



cyklosporyną 0,1% w postaci kropli do oczu (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki w ZSO nie odnaleziono badań spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu.

Odnaleziono natomiast badanie wtórne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny 0,05% w postaci kropli do oczu (Restasis®) w leczeniu zespołu suchego oka (przegląd systematyczny z metaanalizą Wan 2015<sup>71</sup>). Do przeglądu kwalifikowano badania RCT przeprowadzone w populacji pacjentów scharakteryzowanej następująco:

- wynik testu Schirmera, ze znieczuleniem lub bez  $> 0$  mm/5 min i  $\leq 10$  mm/5 min lub
- TBUT  $\leq 10$  s. lub
- obecność powierzchniowego, punktowego zapalenia rogówki potwierdzonego barwieniem się rogówki fluoresceiną obserwowanym podczas badania w lampie szczelinowej lub
- stopień barwienia się rogówki fluoresceiną  $\geq 4$  (wg kryteriów *National Eye Institute Industry/Workshop Scale*) lub
- wynik co najmniej 3 (skala od 0 do 6) na 4 z 16 pytań kwestionariusza OSDI lub
- wynik OSDI  $\geq 22$  lub
- obecność objawów niestabilności filmu łzowego związanego z ZSO, takich jak: suchość, podrażnienie, światłowstręt, łzawienie, uczucie ciała obcego.

Analizowanymi interwencjami porównawczymi były: sztuczne łzy, nośnik, brak leczenia miejscowego.

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 12 RCT (N=1367): w 8 badaniach Restasis® porównano z wolnymi od konserwantów sztucznymi łzami, w 3 badaniach z nośnikiem, w 1 badaniu Restasis® w skojarzeniu z suplementami diety porównano z suplementami w monoterapii. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 2 do 12 miesięcy (średnio 5,5 miesiąca).

Na podstawie analizy danych autorzy przeglądu systematycznego wykazali uzyskanie w grupie leczonych Restasis® w porównaniu z komparatorem:

- niższego stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (SMD=0,61; 95%CI: 0,07; 1,15;  $I^2=87\%$ ),
- niższego wyniku OSDI (MD=4,1; 95%CI: 0,25; 7,96;  $I^2=82\%$ ),
- dłuższego czasu przerywania filmu łzowego TBUT (MD=2,3 sek.; 95%CI: 0,75; 3,86;  $I^2=96\%$ ),
- poprawy wyniku testu Schirmera bez znieczulenia (MD=2,77 mm/5 min; 95%CI: 1,63; 3,91;  $I^2=0\%$ ),

Jednocześnie odnotowano większą częstość zdarzeń niepożądanych w grupie leczonych Restasis® (OR=1,64; 95%CI: 1,17; 2,30; I<sup>2</sup>=17%) w porównaniu z komparatorem.

Zdaniem autorów przeglądu Wan 2015 cyklosporyna 0,05% w postaci kropli do oczu (Restasis®) stosowana dwa razy dziennie wpłynęła na poprawę zarówno obiektywnych jak i subiektywnych objawów ZSO. Ze względu na heterogeniczność kliniczną, metodologiczną i statystyczną waga uzyskanych wyników jest niepewna. Przyczyną heterogeniczności są: różne typy kliniczne ZSO, różny stan nasilenia objawów choroby, różny okres obserwacji oraz różny komparator we włączonych badaniach.

### **6.3.3 Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA**

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) na stronach URPL i FDA (Ikervis® nie jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych).

Na stronie EMA odnaleziono Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem RMP (ang. *risk management plan*) dla leku Ikervis®.<sup>30</sup> Poniżej zestawiono streszczenie zagadnień związanych z bezpieczeństwem leku Ikervis®.

1. Ważne zidentyfikowane zagrożenia (*Nie zidentyfikowano*).
2. Ważne potencjalne zagrożenia (Tab. 24).

Tab. 24. Potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem leku Ikervis® (źródło: strona internetowa EMA).<sup>39</sup>

Zagrożenie	Komentarz
Miejscowe przetarcia wpływające na rogówkę (dekompensacja rogówki)	Podczas trwania badań klinicznych odnotowano jeden przypadek ciężkiego ścierania się warstwy zewnętrznej rogówki, który zakończył się bez długoterminowych konsekwencji.
Błędy związane z podaniem leku	Lek Ikervis® jest dostarczany w postaci pojemników jednorazowych wystarczających do podania pojedynczej dawki leku do obu oczu jednego dnia (po jednej kropli do każdego oka). Ze względu na możliwe rozlanie, pojemnik zawiera większą objętość leku (ok. 10 kropli). Jest potencjalne ryzyko, że pacjenci mogą próbować wykorzystać resztę płynu w pojemniku do zaaplikowania kolejnych dawek leku. Nie ma gwarancji, że raz otwarty pojemnik zachowuje swoją sterylność przez dłuższy czas, co może prowadzić do infekcji. Pozostałość leku w pojemniku, po podaniu dziennej dawki, należy wyrzucić.
Stosowanie leku poza zarejestrowanym wskazaniem	Jest potencjalne ryzyko, że lek będzie przepisywany pacjentom z inną niż zarejestrowana jednostką chorobową lub w niezarejestrowanych grupach pacjentów takich jak dzieci. Ikervis® jest zarejestrowany w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. Stosowanie w populacjach z innymi chorobami oczu oraz w populacji pediatrycznej nie było ocenione w badaniach klinicznych, dlatego skuteczność i bezpieczeństwo leku w powyższych przypadkach jest niepewna.
Alergia	Reakcja alergiczna (nadwrażliwość) może wystąpić po zastosowaniu leku Ikervis® u pacjentów, u których stwierdzono uczulenie na cyklosporynę lub którykolwiek składnik leku. Reakcje te mogą potencjalnie być poważne lub nawet zagrażające życiu. Chociaż takie przypadki nie wystąpiły w trakcie badań klinicznych leku Ikervis®, uważa się je za możliwe do wystąpienia.
Rozwój/pogorszenie infekcji oka	Cyklosporyna należy do grupy leków znanych jako leki immunosupresyjne (leki, które hamują lub zmniejszają siłę układu odpornościowego). Istnieje zatem potencjalne ryzyko, że lek może przyczynić się do powstania lub pogorszenia się infekcji oka. Ikervis® nie powinien być stosowany u pacjentów z rozpoznaną infekcją oka lub podejrzeniem takiej infekcji.
Nowotwór oka lub skóry wokół oczu	Cyklosporyna należy do grupy leków znanych jako leki immunosupresyjne. Istnieje zatem potencjalne ryzyko rozwoju nowotworu oka lub okolicy oka. Chociaż potencjalne ryzyko takiego zdarzenia jest małe, bezpieczeństwo leku będzie uważnie monitorowane.

## 7 WNIOSKI

Ikervis® jest emulsją kationową olej w wodzie bez konserwantów zawierającą cyklosporynę w stężeniu 0,1%. W badaniu farmakokinetycznym, kationowa emulsja cyklosporyny charakteryzowała się lepszymi właściwościami farmakokinetycznymi w porównaniu do emulsji anionowej o tym samym stężeniu (wyższym stężeniem maksymalnym, wyższym stężeniem minimalnym, mniejszym klirenesem rogówkowym i w konsekwencji większą ekspozycją na lek).

W badaniach klinicznych III fazy lek Ikervis® wykazał działanie zmniejszające uszkodzenie powierzchni oka u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, co może wpływać na zatrzymanie postępu choroby. Lek Ikervis® wywoływał głównie działania niepożądane dotyczące oka, a ryzyko wystąpienia działań dotyczących całego organizmu wydaje się małe. Skuteczność leku została osiągnięta w ramach dawkowania raz dziennie. W porównaniu z innymi lekami stosowanymi w ZSO wymagającymi częstszych podań w celu uzyskania pozytywnego efektu leczenia, dawkowanie leku Ikervis® może wpłynąć na większe przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów.

Ze względu na niespójność metodologiczną odnalezionych badań pierwotnych porównanie ilościowe skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis® z lekiem Restasis®, w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki w zespole suchego oka było niemożliwe do przeprowadzenia. Porównanie jakościowe zebranych dowodów wskazuje na zbliżoną skuteczność leków Ikervis® i Restasis® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego ZSO. Zarówno w badaniach leku Ikervis® jak i leku Restasis® wykazano znamienne przewagę leku nad nośnikiem pod względem wpływu na regenerację nabłonka rogówki. W badaniu leku Ikervis® wykazano znamienne większą częstość występowania działań niepożądanych ogółem oraz bólu oka w grupie leku w porównaniu z grupą nośnika, czego nie odnotowano w badaniu leku Restasis®.

Podczas wyszukiwania badań opisujących leki recepturowe w postaci kropli do oczu zawierających cyklosporynę oraz tych dotyczących kortykosteroidów w postaci kropli do oczu, nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy. Ze względu na zbyt krótki czas trwania badań, nieadekwatny komparator lub nieadekwatną populację porównanie wyników powyższych badań z wynikami badań leku Ikervis® nie było możliwe.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 03.08.2018 r.

1.	Cyclosporine [MeSH]	38 328
2.	Cyclosporine [tw]	43 928
3.	Cyclosporin [tw]	19 354
4.	Ciclosporin [tw]	1 774
5.	CyA [tw]	2 926
6.	CsA [tw]	20 654
7.	Ikervis [tw]	12
8.	Restasis [tw]	88
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	66 559
10.	Dry Eye Syndromes [MeSH]	17 300
11.	Dry Eye Syndrome* [tw]	4 571
12.	Keratoconjunctivitis Sicca [tw]	1 657
13.	Sjogren's Syndrome [tw]	14 932
14.	Xerophthalmia [tw]	1 644
15.	Dry eye disease [tw]	1 265
16.	dry [tw] AND eye* [tw]	9 137
17.	tear [tw] AND film [tw]	3 817
18.	Sjogren syndrome [tw]	2 533
19.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	27 637
20.	#9 AND #19	540
21.	#20 Filters: humans	377

## 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny w bazie EMBASE na dzień 03.08.2018 r.

1.	Cyclosporine'/de	146 036
2.	Cyclosporine'	146 036
3.	'Cyclosporin'	135 100
4.	'Ciclosporin'	3 301
5.	'Ciclosporine'	702
6.	'CyA'	3 845
7.	'CsA'	29 734
8.	'Ikervis'	32
9.	'Restasis'	417
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	165 565
11.	Dry Eye Syndromes'/de	12 361
12.	Dry Eye Syndrome*	1 731
13.	'Keratoconjunctivitis Sicca'	2 681
14.	'Sjogren Syndrome'	3 787
15.	'Xerophthalmia'	2 251
16.	'Dry eye disease'	1 749
17.	'dry' AND 'eye'	17 823
18.	'tear' AND 'film'	6 225
19.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	27 563
20.	#10 AND #19	1 548
21.	#20 AND [embase]/lim	1 460
22.	#21 AND [humans]/lim	1 301
23.	#22 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim)	1 275
24.	#23 AND [abstracts]/lim	1 087

### **8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny w bazie Cochrane na dzień 03.08.2018 r.**

1.	MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees	2 688
2.	Cyclosporine	5 523
3.	Cyclosporin	3 095
4.	Ciclosporin	392
5.	Ciclosporine	57
6.	CyA	348
7.	CsA	2 528
8.	Ikervis	4
9.	Restasis	71
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	8 117
11.	MeSH descriptor: [Dry Eye Syndromes] explode all trees	1 054
12.	"Dry Eye Syndrome"	880
13.	"Keratoconjunctivitis Sicca"	457
14.	"Sjogren's Syndrome"	515
15.	"Sjogren Syndrome"	117
16.	Xerophthalmia	152
17.	"Dry eye disease"	345
18.	dry NEAR eye*	2 072
19.	tear NEAR film	932
20.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3 013
21.	#10 AND #20	Cochrane reviews: 22 Other reviews: 2 Trials: 168 Methods studies: 0 Technology Assessments: 1 Economic Evaluations: 2 Cochrane groups: 0

	Suma: 195
--	-----------

#### 8.4 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kortykosteroidów w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 03.08.2018 r.

1.	Fluorometholone [MeSH]	295
2.	Fluorometholone [tw]	403
3.	Fluorometholon [tw]	7
4.	Flarex [tw]	1
5.	Fluorometholoni acetat [tw]	18
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	424
7.	Loteprednol Etabonate [MeSH]	120
8.	Loteprednol Etabonate [tw]	160
9.	Loteprednol [tw]	178
10.	Lotemax [tw]	16
11.	Alrex [tw]	10
12.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	186
13.	Dexamethasone [MeSH]	48 858
14.	Dexamethasone [tw]	67 008
15.	Maxidex [tw]	25
16.	Dexafree [tw]	0
17.	Dropodex [tw]	0
18.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	67 054
19.	#6 OR #12 OR #18	67 541
20.	Dry Eye Syndromes [MeSH]	17 300
21.	Dry Eye Syndromes [tw]	4 102
22.	Dry Eye Syndrome* [tw]	4 571
23.	Keratoconjunctivitis Sicca [tw]	1 657
24.	Sjogren's Syndrome [tw]	14 932
25.	Sjogrens Syndrome [tw]	106
26.	Xerophthalmia [tw]	1 644
27.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	21 368
28.	#19 AND #27	115
29.	Randomized controlled trial [pt]	466 019
30.	Controlled clinical trial [pt]	553 710
31.	Randomized [tiab]	450 484



*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

32.	Drug therapy [sh]	2 035 861
33.	Randomly [tiab]	295 097
34.	Trial [tiab]	514 046
35.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	2 901 435
36.	#28 AND #35	71

## 8.5 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kortykosteroidów w bazie EMBASE na dzień 03.08.2018 r.

1.	Fluorometholone'/syn OR 'fluorometholone'	1 885
2.	Fluorometholone:ab,ti	341
3.	Fluorometholon:ab,ti	6
4.	Flarex:ti,ab,kw	2
5.	Fluorometholoni acetat':ab,ti	0
6.	Fluorometholone acetate':ab,ti	21
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 886
8.	Loteprednol Etabonate'/syn	675
9.	Loteprednol Etabonate':ab,ti	178
10.	Loteprednol':ab,ti	208
11.	Lotemax':ab,ti	24
12.	'Alrex':ab,ti	10
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2 428
14.	Dexamethasone'/syn	152 388
15.	Dexamethasone':ab,ti	70 038
16.	Maxidex':ab,ti	30
17.	Dexafree':ab,ti	1
18.	Dropodex':ab,ti	0
19.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	152 388
20.	#7 OR #13 OR #19	154 085
21.	Dry Eye Syndromes'/syn	14 072
22.	Dry Eye Syndromes':ab,ti	96
23.	Dry Eye Syndrome':ab,ti	1 484
24.	Keratoconjunctivitis Sicca':ab,ti	1 452
25.	'Sjogrens Syndrome':ab,ti	324
26.	Xerophthalmia':ab,ti	1 046
27.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	16 307
28.	#20 AND #27	520
29.	Randomized controlled trial':ab,ti	76 232
30.	'Controlled clinical trial':ab,ti	16 102
31.	Randomized':ab,ti	631 661
32.	Drug therapy':ab,ti	46 290
33.	Randomly':ab,ti	382 150

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

34.	Trial:ab,ti	721 854
35.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	1 402 760
36.	#28 AND #35	79

## 8.6 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kortykosteroidów w bazie Cochrane na dzień 03.08.2018 r.

1.	MeSH descriptor: [Fluorometholone] explode all trees	77
2.	Fluorometholone:ti,ab,kw	177
3.	Fluorometholon:ti,ab,kw	5
4.	Flarex:ti,ab,kw	3
5.	Fluorometholoni acetate:ti,ab,kw	0
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	180
7.	MeSH descriptor: [Loteprednol Etabonate] explode all trees	76
8.	Loteprednol Etabonate:ti,ab,kw	132
9.	Loteprednol:ti,ab,kw	141
10.	Lotemax:ti,ab,kw	16
11.	Alrex:ti,ab,kw	3
12.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	142
13.	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	3 712
14.	Dexamethasone:ti,ab,kw	8 888
15.	Maxidex:ti,ab,kw	19
16.	Dexafree:ti,ab,kw	0
17.	Dropodex:ti,ab,kw	0
18.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	8 908
19.	#6 OR #12 OR #18	9 169
20.	MeSH descriptor: [Dry Eye Syndromes] explode all trees	1 054
21.	Dry Eye Syndromes:ti,ab,kw	758
22.	Dry Eye Syndrome*:ti,ab,kw	1 008
23.	Keratoconjunctivitis Sicca:ti,ab,kw	448
24.	Sjogren's Syndrome:ti,ab,kw	491
25.	Sjogrens Syndrome:ti,ab,kw	12
26.	Xerophthalmia:ti,ab,kw	125
27.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1 610
28.	#19 AND #27	36
29.	Randomized controlled trial:ti,ab,kw	467 493
30.	Controlled clinical trial:ti,ab,kw	451 892
31.	Randomized:ti,ab,kw	586 063
32.	Drug therapy:ti,ab,kw	246 088
33.	Randomly:ti,ab,kw	190 752

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

34.	Trial:ti,ab,kw	584 201
35.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	864 339
36.	#28 AND #35	Cochrane reviews: 0
		Other reviews: 0
		Trials: 24
		Methods studies: 0
		Technology Assessments:0
		Economic Evaluations: 0
		Cochrane groups: 0
		<b>Suma: 24</b>

## 8.7 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel)

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zo stali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

---

<b>Typ błędu</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>Komentarz</b>
Błąd selekcji (randomizacja)		
Błąd selekcji (ukrycie kodu randomizacji)		
Błąd przeprowadzenia (zaślepienie badaczy i pacjentów)		
Błąd pomiaru (zaślepienie oceny efektów)		
Błąd utraty (niekompletne dane zaadresowane)		
Błąd raportowania (selektywne raportowanie)		
Inne źródła błędów		

<b>Kod badania</b>	<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>

Badanie	Interwencja	Wiek (lata)	Wiek, średnia (SD), lata	Płeć męska, n (%)	Zespół Sjögrena, n (%)	Czas od diagnozy DED, średnia (SD), lata	Stopień CFS wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej, średnia (SD)	OSDI, średnia (SD)	Wynik testu Schirmera, średnia (SD), mm/5 min	Wynik TBUT, średnia (SD), sekundy

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe



*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

---

Badanie	Punkt końcowy kategoriowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna	OR/RR (95%CI) p

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna	OR/RR (95%CI) p

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m.	SD/SE	95%CI	N	Interwencja 2	śr./m.	SD/SE	95%CI	N	Istotność statystyczna	MD (95%CI)

## 8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Publikacja	Po dtyp badania*
Hoy 2017	Hoy, S. M. (2017). Cyclosporin ophthalmic emulsion 0.1%: a review in severe dry eye disease. <i>Drugs</i> , 77(17), 1909-1916.	IB

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 (Tab. 3)

## 8.9 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Powód odrzucenia
Akpek 2011 <sup>64</sup>	brak badań cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) stosowanej raz dziennie
Alves 2013 <sup>65</sup>	brak badań cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) stosowanej raz dziennie
Ciurtin 2015 <sup>66</sup>	brak badań cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) stosowanej raz dziennie
Deveney 2018 <sup>67</sup>	nie spełnienie wymagań przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukanych bazach danych)
Nebbioso 2016 <sup>68</sup>	nie spełnienie wymagań przeglądu systematycznego (wyszukiwanie publikacji przeprowadzone tylko w jednej bazie danych)
Sacchetti 2014 <sup>69</sup>	brak badań cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) stosowanej raz dziennie
Shih 2017 <sup>70</sup>	nie spełnienie wymagań przeglądu systematycznego (wyszukiwanie publikacji przeprowadzone tylko w jednej bazie danych)
Wan 2015 <sup>71</sup>	brak badań cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) stosowanej raz dziennie; przegląd systematyczny dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny 0,05% w postaci kropli do oczu stosowanej 2 razy dziennie (Restasis®);
Zhou 2014 <sup>72</sup>	brak badań cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) stosowanej raz dziennie

### 8.10 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w zespole suchego oka

Kod badania	Publikacja	Po dtyp badania*
SANSIKA	Leonardi A, Van SG, Amrane M et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. Eur J Ophthalmol 2016;26:287-296.	IIA
SICCANOVE	Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, Ismaili D, Amrane M, Garrigue JS, Bonini S, Leonardi A. A randomized study of the efficacy and safety of 0,1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. Eur J Ophthalmol. 2017;27(5):520-530.	IIA
<p>Dodatkowe dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii cyklosporyną 0,1% (Ikervis®) zaczerpnięto opisu badania SANSIKA OLE oraz z abstraktów konferencyjnych:</p> <p>Van Setten GB, Figueiredo FC, Andrea Leonardi A, et al. Safety and efficacy of ciclosporin 1 mg/mL cationic emulsion (CsA CE) over 12 months in patients with severe dry eye disease (DED) in the SANSIKA Phase III trial. ARVO Annual Meeting Abstract, September 2016</p> <p>Messmer E, Leonardi A, Amrane M, et al. Pooling of two randomized Phase III clinical trials of ciclosporin 1 mg/mL cationic emulsion (CsA CE) as a treatment for severe keratitis in patients with dry eye disease (DED). ARVO Annual Meeting Abstract, September 2016</p> <p>Leonardi A, Amrane M, Garhofer G, Labetoulle M, Sainz de la Maza M. Persistence of Efficacy of 0.1% Ciclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease. 32nd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress. 1-5 march 2017</p>		
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 (Tab. 3)</p>		

### 8.11 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) w zespole suchego oka

Kod badania	Publikacja	Po dtyp badania*
Sall 2000	Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology 2000;107:631-639.	IIA
Stevenson 2000	Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. Ophthalmology 2000;107:967-974.	IIA
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 (Tab. 3)</p>		

## 8.12 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyny odrzucenia
<b>Badania cyklosporyny</b>	
Altiparmak 2010 <sup>73</sup>	nieadekwatny komparator (sztuczne łzy)
Baiza-Duran 2010 <sup>11</sup>	nieadekwatna interwencja (cyklosporyna w stężeniu 0,1% i 0,05% w postaci roztworu wodnego)
Barber 2005 <sup>74</sup>	nieadekwatna dawka (wyniki fazy przedłużonej badania cyklosporyny 0,1% w postaci emulsji anionowej)
Baudouin 2002 <sup>75</sup>	nieadekwatne punkty końcowe (markery stanu zapalnego); brak dostępu do pełnego tekstu artykułu
Boynton 2015 <sup>76</sup>	nieadekwatna populacja (brak ZSO lub różne stopnie nasilenia ZSO) i nieadekwatny komparator (loteprednol)
Chen 2010 <sup>77</sup>	nieadekwatny czas trwania badania (8 tygodni)
Demiryay 2011 <sup>78</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z łagodnym do ciężkiego ZSO)
Donnenfeld 2010 <sup>79</sup>	nieodpowiednia budowa badania (pacjenci stanowili kontrolę sami dla siebie), nieadekwatna populacja (pacjenci skierowani na operację oczu)
Fakhraie 2009 <sup>80</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci po operacji oczu), nieadekwatny komparator (sztuczne łzy)
Fan 2003 <sup>81</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci wyłącznie z zespołem Sjögrena)
Galatoire 2003 <sup>82</sup>	nieadekwatne punkty końcowe (markery stanu zapalnego); brak dostępu do pełnego tekstu artykułu
Guzey 2009a <sup>83</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki i spojówek wywołanym przez serotypy A, B, Ba i C Chlamydia trachomatis, czyli pacjenci z jaglicą)
Guzey 2009b <sup>84</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem rogówki i spojówek wywołanym przez serotypy A, B, Ba i C Chlamydia trachomatis, czyli pacjenci z jaglicą)
Huang 2012 <sup>85</sup>	nieadekwatny komparator (tofacitinib oraz nośnik tofacitinibu); nieadekwatne punkty końcowe (markery stanu zapalnego)
Jackson 2011 <sup>86</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z różnym stopniem nasilenia ZSO), nieadekwatny komparator (suplementy diety)
Jain 2014 <sup>12</sup>	nieadekwatny czas trwania badania (8 tygodni)
Jee 2014 <sup>87</sup>	nieodpowiednia budowa badania (obie grupy stosowały cyklosporynę w 2. i 3. miesiącu badania)
Kim 2009 <sup>88</sup>	nieadekwatny komparator (palmitynian retinyli oraz brak leżenia cyklosporyną i palmitynianem retinyli)
Kim 2017 <sup>89</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO), nieadekwatny komparator (Restasis®)
Kunert 2000 <sup>90</sup>	nieadekwatne punkty końcowe (markery stanu zapalnego)
Kunert 2002 <sup>91</sup>	nieadekwatne punkty końcowe (pomiar ilości komórek kubkowych spojówki)

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

Kod badania	Przyczyny odrzucenia
Liew 2012 <sup>92</sup>	nieadekwatny komparator (tofacitinib oraz nośnik tofacitinibu)
Lin 2015 <sup>23</sup>	nieadekwatny komparator (fluorometolon)
Moon 2007 <sup>15</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO), nieadekwatny komparator (sztuczne łzy), nieadekwatny czas trwania badania (6-8 tygodni)
Park 2017 <sup>93</sup>	nieadekwatny komparator (sztuczne łzy zawierające kwas hialuronowy)
Pisella 2018 <sup>94</sup>	niewłaściwy typ badania (badanie nierandomizowane; przedstawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej)
Rao 2010 <sup>95</sup>	nieadekwatny komparator (sztuczne łzy)
Sall 2006 <sup>96</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z różnym stopniem nasilenia ZSO), nieadekwatny komparator (sztuczne łzy)
Schrell 2012 <sup>13</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO), nieadekwatny komparator (sztuczne łzy),
2017 <sup>14</sup>	nieadekwatny komparator (karboksymetyloceluloza), nieadekwatny czas trwania badania (6 tygodni)
Small 2002 <sup>97</sup>	nieadekwatne punkty końcowe (stężenie CsA we krwi)
Stonecipher 2016 <sup>98</sup>	nieadekwatna populacja (różne stopnie nasilenia ZSO)
Tauber 1998 <sup>99</sup>	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Turner 2000 <sup>100</sup>	nieadekwatne punkty końcowe (poziomu interleukiny-6)
Wang 2007 <sup>16</sup>	nieadekwatny czas trwania badania (1 miesiąc)
<b>Kortykosteroidy</b>	
Avunduk 2003 <sup>21</sup>	nieadekwatna populacja (brak informacji na temat odsetka pacjentów z zespołem Sjögrena), nieadekwatny komparator (sztuczne łzy), nieadekwatny czas trwania badania (4 tygodnie),
Kheirkhah 2015 <sup>18</sup>	nieadekwatny komparator (sztuczne łzy), nieadekwatny czas trwania badania (4 tygodnie)
Pinto-Fraga 2016 <sup>22</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO), nieadekwatny czas trwania badania (22 dni)
Pflugfelder 2004 <sup>19</sup>	nieadekwatny czas trwania badania (4 tygodnie)
Sheppard 2014 <sup>20</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO), nieadekwatny komparator (sztuczne łzy), nieadekwatny czas trwania badania (8 tygodni)

### 8.13 Skala AMSTAR

Pytanie	Hoy 2017
1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie</i>	Nie

<p>znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</p>	
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Nie
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczy się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Nie
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Nie
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? <i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadaa, ocena ryzyka błędów, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	Nie

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	Nie
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	n/d
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędów publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Nie
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	Tak
<p>Podsumowanie wyników</p>	2/11

### 8.14 Skala AMSTAR 2

Pytanie	Hoy 2017
<p>1. <b><u>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</u></b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie.</b></p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>	Nie
<p>2. <b><u>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</u></b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Częściowo tak, Nie.</b></p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny</p>	Nie

Pytanie	Hoy 2017
<p>protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.</li> </ul>	
<p><b>3. <u>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</u></b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie.</b></p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać je dno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>	Nie
<p><b>4. <u>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</u></b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Częściowo tak, Nie.</b></p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,</li> <li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>• przeszukać rejestry badań,</li> <li>• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> <li>• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</li> </ul>	Częściowo tak
<p><b>5. <u>Czy selekcja badań została powtórzona?</u></b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie.</b></p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>• dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>	Nie
<p><b>6. <u>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</u></b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie.</b></p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub</li> <li>• dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.</li> </ul>	Nie
<p><b>7. <u>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</u></b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Częściowo tak, Nie.</b></p>	Nie



Pytanie	Hoy 2017
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę w wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	
<p><b>8. <u>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</u></b> Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Częściowo tak, Nie.</b> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać w wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparatory,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczegółowo opisać populacje,</li> <li>• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>• opisać warunki badania,</li> <li>• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>	Nie
<p><b>9. <u>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją.</u></b> Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</b> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieukrytej alokacji, oraz</li> <li>• braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b> Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</b> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynników zakłócających, oraz</li> <li>• błędów selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>	Nie
<p><b>10. <u>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</u></b> Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie.</b> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako</p>	Nie

Pytanie	Hoy 2017
<p>odpowieź „Tak”.</p>	
<p><b>11. <u>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</u></b>  <b>Badania kliniczne z randomizacją.</b>          Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</b>          Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b>          Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</b>          Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li> <li>• osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p><b>12. <u>Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</u></b>          Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</b>          Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p><b>13. <u>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</u></b>          Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie.</b>          Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>• jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>	<p>Nie</p>
<p><b>14. <u>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</u></b>          Możliwe odpowiedzi: <b>Tak, Nie.</b>          Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>• jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na</li> </ul>	<p>Nie</p>

Pytanie	Hoy 2017
wyniki przeglądu.	
<p>15. <b><u>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</u></b>                      Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.                      Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędów publikacji.</p>	Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. <b><u>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</u></b>                      Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.                      Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:                      • nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub                      • autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</p>	Tak
<b>Wynik - ocena ogólna przeglądu:</b>	Krytycznie niska

### 8.15 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.<sup>6</sup>

## 8.16 Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane <sup>1</sup>

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia najprawdopodobniej nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niez zaślepienie i brak zaślepienia najprawdopodobniej ma wpływ na wyniki lub badanie zaślepienie, ale duże ryzyko przerwania zaślepienia - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - odsetki pacjentów utraconych z obserwacji zbalansowane pomiędzy grupami, podobne przyczyny utracenia danych pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - odsetki pacjentów utraconych z obserwacji niezbalansowane pomiędzy grupami, różne przyczyny utracenia danych pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak informacji, które umożliwiłyby ocenę występowania niekompletnych danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich zaplanowanych punktów końcowych w założony wcześniej sposób - niskie ryzyko błędu systematycznego;

---

<sup>1</sup> Podręcznik Cochrane, rozdział 8.5

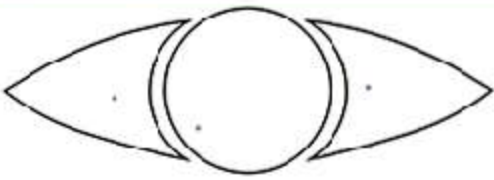
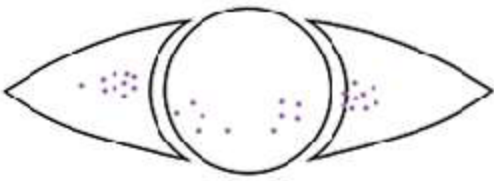
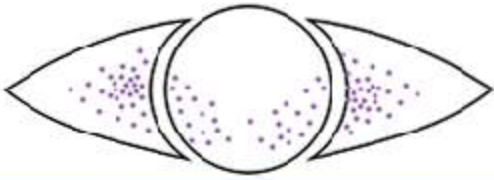
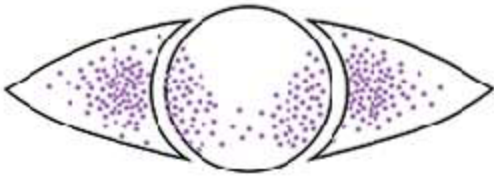
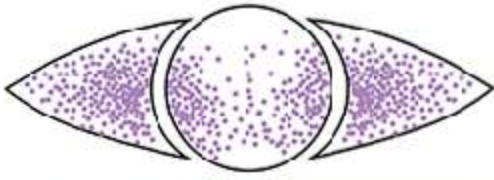
- brak opisu wyników części zaplanowanych punktów końcowych; opis wyników jednego lub większej liczby punktów końcowych wcześniej niezaplanowanych - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Inne błędy
  - rozważania na temat innych błędów niezaadresowanych w powyższych domenach.
- Ogólna jakość<sup>2</sup>
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanie ryzyko błędu;
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

---

<sup>2</sup> Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

### 8.17 Skala oksfordzka

Skala oksfordzka<sup>31</sup> jest systemem służącym do oceny uszkodzeń powierzchni oka przy użyciu barwienia fluoresceiną.

WIDOK	STOPIEŃ	OPIS
<b>A</b> 	0	brak
<b>B</b> 	I	minimalne
<b>C</b> 	II	łagodne
<b>D</b> 	III	umiarkowane
<b>E</b> 	IV	znaczne
>E	V	bardzo silne

## 8.18 Kwestionariusz diagnostyczny: wskaźnik choroby powierzchni oka OSDI<sup>101</sup>

### Wskaźnik choroby powierzchni oka

Proszę zadać pacjentowi następujących 12 pytań i zakreślić w tabeli cyfrę, która najlepiej oddaje odpowiedź pacjenta. Następnie należy wypełnić pola A, B, C, D i E zgodnie z wytycznymi obok każdego z nich

Czy w ostatnim tygodniu odczuwał/-a Pan/-i którykolwiek z następujących objawów?

	Przez cały czas	Przez większość czasu	Przez połowę czasu	Niekiedy	Nigdy	
1. Nadwrażliwość oczu na światło	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
2. Uczucie piasku pod powiekami	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
3. Bolesność lub podrażnienie oczu	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
4. Niewyraźne widzenie	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
5. Pogorszenie widzenia	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
Suma punktów dla pytań 1-5						A

Czy problemy z oczami ograniczały Pana/Panią w ostatnim tygodniu przy wykonywaniu następujących czynności?

	Przez cały czas	Przez większość czasu	Przez połowę czasu	Niekiedy	Nigdy	
6. Czytanie	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
7. Prowadzenie samochodu noca	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
8. Praca przy komputerze lub korzystanie z bankomatu	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
9. Oglądanie telewizji	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
Suma punktów dla pytań 6-9						B

Czy w ostatnim tygodniu odczuwał/a Pan/Pani dyskomfort ze strony oczu w którejś z wymienionych sytuacji?

	Przez cały czas	Przez większość czasu	Przez połowę czasu	Niekiedy	Nigdy	
10. W czasie wietrznej pogody	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
11. W miejscach lub na obszarach o małej wilgotności (bardzo suchych)	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
12. W pomieszczeniach klimatyzowanych	4	3	2	1	0	Brak odpowiedzi
Suma punktów dla pytań 10-12						C

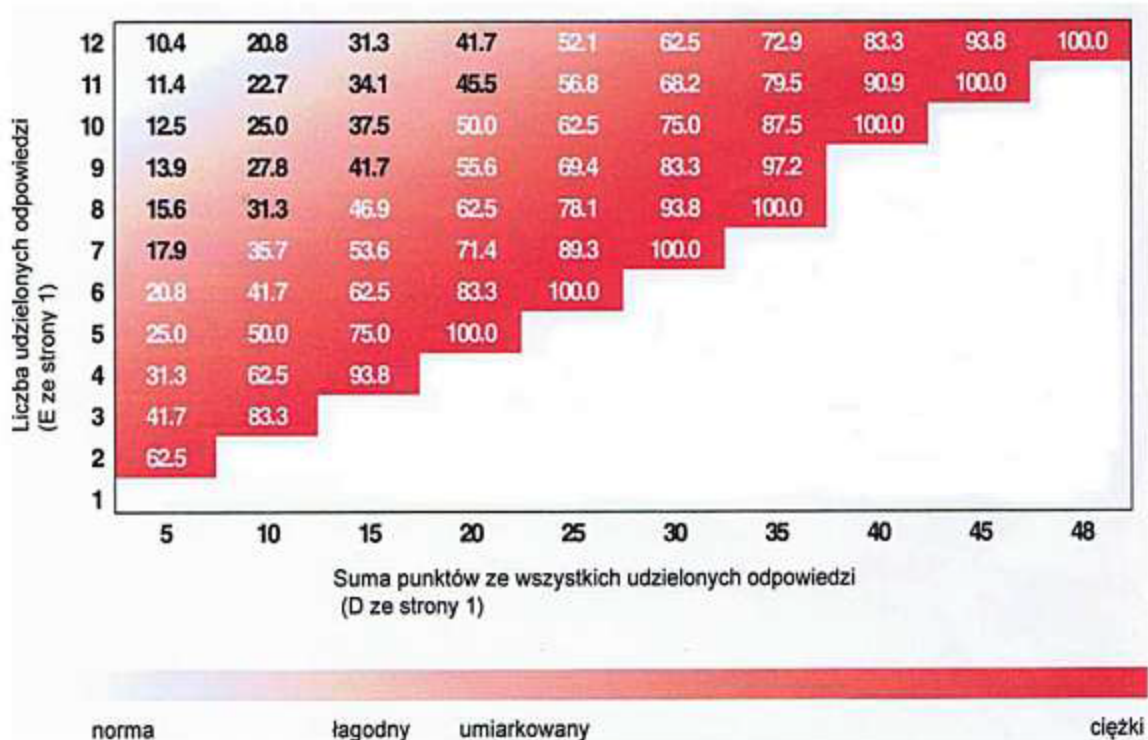
Suma punktów wszystkich udzielonych odpowiedzi A+B+C	D
Liczba udzielonych odpowiedzi (należy nie uwzględniać pytań, na które nie udzielono odpowiedzi)	E

### Ocena pacjenta z zespołem suchego oka

Należy użyć wartości D i E z pierwszej strony i porównać sumę punktów za wszystkie pytania, na które udzielono odpowiedzi (D), oraz liczbę pytań, na które udzielono odpowiedzi (E) z tabelą znajdującą się poniżej\*. Należy odszukać wartości badanego pacjenta, a następnie dopasować odcień czerwieni do klucza znajdującego się pod tabelą. W ten sposób określa się, czy wyniki badanego odpowiadają normie, łagodnemu, umiarkowanemu czy ciężkiemu zespołowi suchego oka.

\* Wartości określające nasilenie zespołu suchego oka oblicza się na podstawie następującego wzoru

$$\text{Wskaźnik choroby powierzchni oka} = \frac{(\text{suma wszystkich punktów}) \times 25}{\text{liczba udzielonych odpowiedzi}}$$





## Visual Functioning Questionnaire - 25

### PART 1 - GENERAL HEALTH AND VISION

1. In general, would you say your overall health is:

(Circle One)

Excellent ..... 1  
Very Good ..... 2  
Good..... 3  
Fair..... 4  
Poor ..... 5

2. At the present time, would you say your eyesight using both eyes (with glasses or contact lenses, if you wear them) is excellent, good, fair, poor, or very poor or are you completely blind?

(Circle One)

Excellent ..... 1  
Good..... 2  
Fair..... 3  
Poor ..... 4  
Very Poor ..... 5  
Completely Blind..... 6

3. How much of the time do you worry about your eyesight?

(Circle One)

None of the time..... 1  
A little of the time..... 2  
Some of the time..... 3  
Most of the time ..... 4  
All of the time? ..... 5

4. How much pain or discomfort have you had in and around your eyes (for example, burning, itching, or aching)? Would you say it is:

(Circle One)

None ..... 1  
Mild..... 2  
Moderate..... 3  
Severe, or..... 4  
Very severe? ..... 5

### PART 2 - DIFFICULTY WITH ACTIVITIES

The next questions are about how much difficulty, if any, you have doing certain activities wearing your glasses or contact lenses if you use them for that activity.

5. How much difficulty do you have reading ordinary print in newspapers? Would you say you have:

(Circle One)

No difficulty at all..... 1  
A little difficulty..... 2  
Moderate difficulty..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

8.19

Kwe  
stio  
nari

usz

Nati

onal

Eye

Insti

tute

Visu

al

Fun

ctio

n

Que

stio

nmai

re

(NEI

-

**VFQ**<sup>102</sup>

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna

---

6. How much difficulty do you have doing work or hobbies that require you to see well up close, such as cooking, sewing, fixing things around the house, or using hand tools? Would you say:

(Circle One)

No difficulty at all..... 1  
A little difficulty..... 2  
Moderate difficulty..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight ... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this .....6

7. Because of your eyesight, how much difficulty do you have finding something on a crowded shelf?

(Circle One)

No difficulty at all..... 1  
A little difficulty..... 2  
Moderate difficulty..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight ... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this .....6

8. How much difficulty do you have reading street signs or the names of stores?

(Circle One)

No difficulty at all..... 1  
A little difficulty..... 2  
Moderate difficulty..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight ... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this .....6

9. Because of your eyesight, how much difficulty do you have going down steps, stairs, or curbs in dim light or at night?

(Circle One)

No difficulty at all..... 1  
A little difficulty..... 2  
Moderate difficulty..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight ... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this .....6

10. Because of your eyesight, how much difficulty do you have noticing objects off to the side while you are walking along?

(Circle One)

No difficulty at all..... 1  
A little difficulty..... 2  
Moderate difficulty..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight ... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this .....6

11. Because of your eyesight, how much difficulty do you have seeing how people react to things you say?

(Circle One)

No difficulty at all..... 1  
A little difficulty..... 2  
Moderate difficulty..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight ... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this .....6

12. Because of your eyesight, how much difficulty do you have picking out and matching your own clothes?

- (Circle One)*
- No difficulty at all..... 1
  - A little difficulty..... 2
  - Moderate difficulty..... 3
  - Extreme difficulty..... 4
  - Stopped doing this because of your eyesight.... 5
  - Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

13. Because of your eyesight, how much difficulty do you have visiting with people in their homes, at parties, or in restaurants ?

- (Circle One)*
- No difficulty at all..... 1
  - A little difficulty..... 2
  - Moderate difficulty..... 3
  - Extreme difficulty..... 4
  - Stopped doing this because of your eyesight.... 5
  - Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

14. Because of your eyesight, how much difficulty do you have going out to see movies, plays, or sports events?

- (Circle One)*
- No difficulty at all..... 1
  - A little difficulty..... 2
  - Moderate difficulty..... 3
  - Extreme difficulty..... 4
  - Stopped doing this because of your eyesight.... 5
  - Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

15. Are you currently driving, at least once in a while?  
*(Circle One)*

- Yes ..... 1 *Skip To Q 16a*
- No..... 2

15a. IF NO: Have you never driven a car or have you given up driving?

*(Circle One)*

- Never drove ..... 1 *Skip To Part 3, Q 17*
- Gave up..... 2

15b. IF YOU GAVE UP DRIVING: Was that mainly because of your eyesight, mainly for some other reason, or because of both your eyesight and other reasons?

*(Circle One)*

- Mainly eyesight ..... 1 *Skip To Part 3, Q 17*
- Mainly other reasons ..... 2 *Skip To Part 3, Q 17*
- Both eyesight and other reasons ... 3 *Skip To Part 3, Q 17*

15c. IF CURRENTLY DRIVING: How much difficulty do you have driving during the daytime in familiar places? Would you say you have:

*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty ..... 2
- Moderate difficulty ..... 3
- Extreme difficulty..... 4

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

---

16. How much difficulty do you have driving at night? Would you say you have:

*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Have you stopped doing this because of your eyesight..... 5
- Have you stopped doing this for other reasons or are you not interested in doing this ..... 6

16A. How much difficulty do you have driving in difficult conditions, such as in bad weather, during rush hour, on the freeway, or in city traffic? Would you say you have:

*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Have you stopped doing this because of your eyesight..... 5
- Have you stopped doing this for other reasons or are you not interested in doing this ..... 6

PART 3: RESPONSES TO VISION PROBLEMS

The next questions are about how things you do may be affected by your vision. For each one, please circle the number to indicate whether for you the statement is true for you all, most, some, a little, or none of the time.

*(Circle One On Each Line)*

READ CATEGORIES:

All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
-----------------	------------------	------------------	----------------------	------------------

- |  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| 17. <u>Do you accomplish less than you would like because of your vision?</u>  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. <u>Are you limited in how long you can work or do other activities because of your vision?</u> .....   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. How much does pain or discomfort in or around your eyes, for example, burning, itching, or aching, keep you from doing what you'd like to be doing? Would you say: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

For each of the following statements, please circle the number to indicate whether for you the statement is definitely true, mostly true, mostly false, or definitely false for you or you are not sure.

(Circle One On Each Line)

	Definitely True	Mostly True	Not Sure	Mostly False	Definitely False
20. I <u>stay home most of the time</u> because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
21. I feel <u>frustrated</u> a lot of the time because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
22. I have <u>much less control</u> over what I do, because of my eyesight. ....	1	2	3	4	5
23. Because of my eyesight, I have to <u>rely too much on what other people tell me</u> ..	1	2	3	4	5
24. I <u>need a lot of help</u> from others because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
25. I worry about <u>doing things that will embarrass myself or others</u> , because of my eyesight.....	1	2	3	4	5

## Appendix of Optional Additional Questions

### SUBSCALE: GENERAL HEALTH

A1. How would you rate your overall health, on a scale where zero is as bad as death and 10 is best possible health?

(Circle One)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Worst Best

### SUBSCALE: GENERAL VISION

A2. How would you rate your eyesight now (with glasses or contact lens on, if you wear them), on a scale of from 0 to 10, where zero means the worst possible eyesight, as bad or worse than being blind, and 10 means the best possible eyesight?

(Circle One)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Worst Best

### SUBSCALE: NEAR VISION

A3. Wearing glasses, how much difficulty do you have reading the small print in a telephone book, on a medicine bottle, or on legal forms?  
Would you say:

(Circle One)

No difficulty at all..... 1  
A little difficulty..... 2  
Moderate difficulty..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight.... 5  
Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

---

A4. Because of your eyesight, how much difficulty do you have figuring out whether bills you receive are accurate?

*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Stopped doing this because of your eyesight.... 5
- Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

A5. Because of your eyesight, how much difficulty do you have doing things like shaving, styling your hair, or putting on makeup?

*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Stopped doing this because of your eyesight.... 5
- Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

SUBSCALE: DISTANCE VISION

A6. Because of your eyesight, how much difficulty do you have recognizing people you know from across a room?

*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Stopped doing this because of your eyesight.... 5
- Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

A7. Because of your eyesight, how much difficulty do you have taking part in active sports or other outdoor activities that you enjoy (like golf, bowling, jogging, or walking)?

*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Stopped doing this because of your eyesight.... 5
- Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

A8. Because of your eyesight, how much difficulty do you have seeing and enjoying programs on TV?

*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Stopped doing this because of your eyesight.... 5
- Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

SUBSCALE: SOCIAL FUNCTION

A9. Because of your eyesight, how much difficulty do you have entertaining friends and family in your home?

*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Stopped doing this because of your eyesight.... 5
- Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

interested in doing this .....6

SUBSCALE: DRIVING

A10. [This item, "driving in difficult conditions", has been included as part of the base set of 25 items as item 16a.]

SUBSCALE: ROLE LIMITATIONS

A11. The next questions are about things you may do because of your vision. For each item, please circle the number to indicate whether for you this is true for you all, most, some, a little, or none of the time.

(Circle One On Each Line)

	All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
a. <u>Do you have more help from others because of your vision?</u> .....	1	2	3	4	5
b. <u>Are you limited in the kinds of things you can do because of your vision?</u>	1	2	3	4	5

SUBSCALES: WELL-BEING/DISTRESS (#A12) and DEPENDENCY (#A13)

The next questions are about how you deal with your vision. For each statement, please circle the number to indicate whether for you it is definitely true, mostly true, mostly false, or definitely false for you or you don't know.

(Circle One On Each Line)

	Definitely True	Mostly True	Not Sure	Mostly False	Definitely False
A12. I am often <u>irritable</u> because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
A13. I <u>don't go out of my home alone</u> , because of my eyesight.....	1	2	3	4	5



## 8.20 Badania pierwotne leku Restasis®

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych leku Restasis® przeprowadzonych w populacji z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu zespołu suchego oka. Odnaleziono jedynie badanie RCT leku Restasis® (Guzey 2009a<sup>B3</sup>) przeprowadzone w populacji z ciężkim zapaleniem rogówki i spojówki wywołanym przez serotypy A, B, Ba i C *Chlamydia trachomatis* (jaglica). Powyższe badanie nie zostało włączone do analizy klinicznej ze względu na: różnice w etologii chorób oraz niekwalifikowanie do badań leku Ikervis® pacjentów z infekcją oczu. Ponadto w toku wyszukiwania medycznych baz danych odnaleziono badania leku Restasis® przeprowadzone w populacji pacjentów z ciężkim ZSO, ale z niższych poziomów wiarygodności niż RCT. Ze względu na to, że dla leku Ikervis® nie odnaleziono badań innych niż badania RCT, przedstawianie wyników badań niższej wiarygodności leku Restasis® wydało się niezasadne. Przedstawienie wyników badań bez grupy kontrolnej dla niewielkich populacji pacjentów nie dałoby możliwości odniesienia ich do wyników badań RCT leku Ikervis®.

Ze względu na powyższe zdecydowano się włączyć do analizy klinicznej badania RCT leku Restasis® przeprowadzone w populacji szerszej niż populacji docelowa, to jest w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO. Co więcej ze względu na możliwą różną etiologię ZSO, do analizy klinicznej włączano badania Restasis® przeprowadzone w populacji zbliżonej z populacją badań Ikervis®, tym samym nie kwalifikowano badań przeprowadzonych wśród pacjentów:

- z infekcją oczu,
- stosujących soczewki kontaktowe w trakcie badania,
- po niedawno odbytej operacji oczu lub zabiegu chirurgii refrakcyjnej np.: LASIK PRK.

Ponadto do analizy klinicznej nie kwalifikowano badań, w których komparatorem Restasis® był:

- inny lek,
- nośnik innego leku,
- wyłącznie sztuczne łzy.

Jak opisano w rozdziale 4.2.7.2 nośnik Restasis® jest emulsją anionową olej w wodzie. Skład nośnika leku jest inny niż skład preparatu sztucznych łez. Preparaty sztucznych łez składają się przede wszystkim z wody oraz środków zagęszczających (polimerów) zatrzymujących wodę na powierzchni oka. Zadaniem sztucznych łez jest uzupełnienie niedoborów wodnej warstwy filmu łzowego. Tym samym różnica efektu leczenia obserwowana między grupą leczonych Restasis® a grupą leczonych sztucznymi łzami

zapewne będzie inna niż w przypadku różnicy efektu leczenia między grupą leczonych Restasis® i leczonych nośnikiem tego leku.

Ponadto wyniki badań leku Restasis® vs sztuczne łzy, ze względu na różnice komparatorów, nie byłyby odpowiednie do przeprowadzenia porównania pośredniego leków Ikervis® i Restasis®. Komparatorem leku Ikervis® w badaniach był nośnik, a nie wyłącznie sztuczne łzy.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań cyklosporyny 0,05% (Restasis®) przedstawiono na Ryc. 1. Badania pierwotne leku Restasis® zakwalifikowane do analizy klinicznej zestawiono w aneksie 8.11. Badania pierwotne wykluczone zestawiono w aneksie 8.12.

### **8.20.1 Metodologia badań włączonych do analizy klinicznej**

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 2 badania RCT leku Restasis® w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, w których interwencją porównawczą był nośnik leku (Sall 2000 oraz Stevenson 2000). Zarówno badanie Sall 2000, jak i Stevenson 2000 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych. Wielkość populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO wyniosła 90 pacjentów w badaniu Stevenson 2000 oraz 877 pacjentów w badaniu Sall 2000. U wszystkich pacjentów występował co najmniej umiarkowany stopień uszkodzenia powierzchni rogówki. Faza randomizowana w badaniu Sall 2000 trwała 6 miesięcy. W badaniu Stevenson 2000 faza randomizowana trwała 12 tygodni, a po niej następowała 4-tygodniowa obserwacja pacjentów. Po zakończeniu fazy randomizowanej w badaniu Sall 2000 pacjenci mogli zostać włączeni do 3-letniej fazy przedłużonej badania, podczas której otrzymywali cyklosporynę 0,1% w postaci emulsji anionowej.

W obu badaniach w ramieniu interwencji pacjenci otrzymywali dwie krople leku Restasis® do każdego oka dziennie (rano i wieczorem), natomiast w ramieniu komparatora dwie krople nośnika leku Restasis®. W badaniu Stevenson 2000 komparatorem był nośnik dla dawki cyklosporyny 0,02%. Nośnik dla różnych stężeń cyklosporyny w postaci emulsji do stosowania do oczu jest przygotowywany odrobinę inaczej, ponieważ większa ilość oleju jest potrzebna do rozpuszczenia większej ilości aktywnej substancji. W badaniu wybrano nośnik dla dawki 0,2%, ponieważ była to mniej więcej środkowa dawka z ocenianych w badaniu. Ponadto w obu badaniach pacjenci mogli przyjmować preparaty sztucznych łez (w badaniu Stevenson 2000 nie częściej niż 8 razy dziennie do każdego oka, a w badaniu Sall 2000 tak często jak to konieczne do 4 miesiąca, a po 4 miesiącu nie częściej niż 8 razy dziennie).

Badanie Stevenson 2000 ukończyli wszyscy pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO leczeni cyklosporyną 0,05% (Restasis®) i nośnikiem, a badania Sall 2000 nie ukończyło 24% pacjentów.

Tab. 25. Charakterystyka badań pierwotnych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) włączonych do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Sall 2000 <sup>103</sup>	2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	877	2-tygodniowa faza wstępna + 6-miesięczna faza randomizowana + max. 3-letnia faza przedłużona dot. bezpieczeństwa CsA w dawce 0,1% (publikacja Barber 2005 <sup>99</sup> )	dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka pomimo leczenia konwencjonalnego	cyklosporyna A w postaci kropli do oczu (emulsja typu olej rycynowy w wodzie, bez konserwantów); dawki: 0,05% (n=293) i 0,1% (n=292), jedna kropla dwa razy dziennie do każdego oka oraz wolne od konserwantów sztuczne łzy używane w razie konieczności (Refresh)	nośnik, jedna kropla dwa razy dziennie do każdego oka oraz wolne od konserwantów sztuczne łzy używane w razie konieczności (Refresh) (n=292)	fazy randomizowanej nie ukończyło łącznie 206 (24%) pacjentów, w tym 58 pacjentów (19,8%) z grupy CsA 0,05%, 74 (25%) z grupy CsA 0,1% i 74 (25%) z grupy nośnika	dwa wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne III fazy

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Stevenson 2000 <sup>104</sup>	9 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	162, w tym 90 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ZSO	2-tygodniowy okres wymycia + 12-tyg. faza randomizowana + 4-tyg. okres obserwacji po zakończeniu leczenia	dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka oraz z zespołem Sjögrena lub bez, oporni na leczenie konwencjonalne	cyklosporyna A w postaci kropli do oczu (emulsja typu olej w wodzie, bez konserwantów); dawki: 0,05% (n=30 w tym 17 z analizowanej podgrupy), 0,1% (n=30, w tym 19 z analizowanej podgrupy), 0,2% (n=32, w tym 20 z analizowanej podgrupy) i 0,4% (n=28, w tym 18 z analizowanej podgrupy); jedna kropla dwa razy dziennie do każdego oka oraz wolne od konserwantów sztuczne łzy (Refresh) nie więcej niż 8 razy dziennie do każdego oka	nośnik dla dawki 0,2%, jedna kropla dwa razy dziennie do każdego oka oraz wolne od konserwantów sztuczne łzy (Refresh) nie więcej niż 8 razy dziennie do każdego oka (n=30, w tym 16 z analizowanej podgrupy)	fazy randomizowanej nie ukończyło 12 (7%) pacjentów z populacji ITT; z podgrupy pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ZSO badania nie ukończyło 2 pacjentów; wszyscy pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO leczenia cyklosporyną 0,05% (Restasis®) i nośnikiem ukończyli badanie	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy

### **8.20.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań**

Wiarygodność zakwalifikowanych badań oceniono przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane.<sup>7</sup> Dodatkowo analizowano inne aspekty badania mogące być źródłem błędów systematycznych. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w

Tab. 26. Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane przedstawiono w aneksie 8.16.

Ponadto jakość badań oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>6</sup> Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania klinicznego. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów. Podsumowanie oceny jakości badań w skali Jadad przedstawiono w Tab. 27.

Badaniom leku Restasis® zakwalifikowanym do analizy klinicznej przypisano wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W trakcie oceny ryzyka błędu systematycznego pewne aspekty budziły wątpliwość analityków co do wiarygodności wyników badania.

W badaniu Sall 2000 podano, że w przypadku danych utraconych stosowano metodę LOCF. Wątpliwość budzi jednak różnica między odsetkami pacjentów, którzy przegrali leczenie w poszczególnych ramionach badania: 19,8% w grupie CsA 0,05%, 23,5% w grupie CsA 0,1% i 25,3% w grupie nośnika. Ponadto w publikacji z badania Sall 2000 nie podano wartości dla wszystkich zaplanowanych punktów końcowych m.in. wyniku OSDI, TBUT, testu Schirmera bez znieczulenia.

Badanie Stevenson 2000 było badaniem klinicznym II fazy do którego włączano pacjentów z różnym nasileniem ZSO. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, natomiast ocenę bezpieczeństwa w całej populacji włączonej do badania. W publikacji z badania Stevenson 2000 nie podano wartości dla wszystkich zaplanowanych punktów końcowych m.in. wyniku TBUT i testu Schirmera.

W skali Jadad badania leku Restasis® oceniono na 5 punktów (badanie Sall 2000 i Stevenson 2000).

**Tab. 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań klinicznych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

<b>Typ błędu</b>	<b>Sall 2000</b>	<b>Stevenson 2000</b>
<i>Błąd selekcji</i>		
Randomizacja	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	ryzyko nieznane	niskie ryzyko
<i>Błąd przeprowadzenia</i>		
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko	niskie ryzyko
<i>Błąd pomiaru</i>		
Zaślepienie oceny efektów	niskie ryzyko	niskie ryzyko
<i>Błąd utraty</i>		
Niekompletne dane zaadresowane	niskie ryzyko	niskie ryzyko
<i>Błąd raportowania</i>		
Selektywne raportowanie	wysokie ryzyko	wysokie ryzyko
<i>Inne błędy</i>		
Inne źródła błędu	niskie ryzyko	niskie ryzyko
<b>Ogólna jakość</b>	<b>wysokie ryzyko</b>	<b>wysokie ryzyko</b>

Tab. 27. Ocena jakości badań klinicznych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Sall 2000	randomizacja prosta, blokowa (wielkość bloku równa 3); równomierny przydział kolejnych pacjentów do każdej z trzech badanych populacji	2	2	1	5	TAK	IIa	superiority	analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	Allergan Inc
Stevenson 2000	randomizacja blokowa (wielkość bloku równa 5); równomierny przydział kolejnych pacjentów do każdej z pięciu badanych populacji; kod randomizacji wygenerowany przez sponsora badania	2	2	1	5	TAK	IIa	superiority	skuteczność - analiza ITT w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, bezpieczeństwo - analiza ITT w populacji łącznej (różne stopnie nasilenia ZSO)	Allergan Inc



### **8.20.3 Opis populacji**

Do zakwalifikowanych badań leku Restasis® włączano osoby dorosłe. W badaniu Sall 2000 diagnoza umiarkowanego do ciężkiego ZSO została definiowana za pomocą nasilenia objawów podmiotowych oraz przedmiotowych. Do badania Stevenson 2000 kwalifikowano pacjentów z różnym nasileniem ZSO, jednak analizę skuteczności przeprowadzono wyłącznie w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, który definiowano wg następujących kryteriów:

- wynik testu Schirmera 5 mm/5 min na początku badania w co najmniej jednym oku oraz
- uśredniona ocena punktowego zapalenia rogówki w obu oczach (średni wynik dla części nosowej oraz źrenicy) wynosząca 1,5.

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów w zakwalifikowanych badaniach klinicznych leku Restasis® zawiera

Tab. 28.

Populacje pacjentów w badaniach Sall 2000 i Stevenson 2000 były zbliżone pod względem odsetka pacjentów z zespołem Sjögrena (Tab. 29). Stopień barwienia się rogówki fluoresceiną wynosił:

- w badaniu Sall 2000 od 2,61 do 2,77 w 3 ramionach badania w skali oksfordzkiej 6-punktowej (zakres od 0 do 5);
- w badaniu Stevenson 2000 od 1,6 do 1,9 we wszystkich 5 grupach w badaniu w skali 4-punktowej (zakres od 0 do 3).

Tab. 28. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Sall 2000	<p>osoby w wieku powyżej 18 lat,</p> <p>diagnoza umiarkowanego do ciężkiego ZSO definiowanego zgodnie z poniższymi kryteriami:</p> <p>wynik testu Schirmera bez znieczulenia <math>\leq 5</math> mm/5 min w co najmniej 1 oku (jeśli test Schirmera bez znieczulenia wyniósł 0 mm/5 min, wtedy wynik testu Schirmera ze stymulacją nosową musi wynosić <math>&gt; 3</math> mm/5 min w tym samym oku),</p> <p>suma stopni barwienia się rogówki fluoresceiną i spojówki pomiędzy powiekami zielenią lizaminy <math>\geq 5</math> (skala 0-15) w tym samym oku w którym stopień barwienia się rogówki wyniósł <math>\geq 2</math> (skala oksfordzka, 0-5),</p> <p>wynik OSDI (oszacowany jako iloraz sumy punktów dla 12 pytań i sumy maksymalnej liczby punktów) co najmniej 0,1 z nie więcej niż 3 odpowiedziami „nie dotyczy”,</p> <p>wynik <math>\geq 3</math> w <i>Subjective Facial Expression Scale</i>;</p> <p>objawy podmiotowe i przedmiotowe ZSO musiały występować pomimo leczenia konwencjonalnego (sztuczne łzy w postaci kropli, żeli i maści, leki sympatykomimetyczne, parasympatykomimetyczne i zatyczki punktów łzowych),</p> <p>normalne ułożenie powiek,</p> <p>najlepszy skorygowany wynik ostrości wzroku ETDRS <math>\geq 10,7</math> LogMar w każdym oku;</p>	<p>uczestnictwo we wcześniejszym badaniu CsA w postaci emulsji do stosowania do oczu,</p> <p>stosowanie miejscowej lub systemowo cyklosporyny na 90 dni przed włączeniem do badania,</p> <p>stosowanie obecnie lub w przeszłości leków ocznych lub leków systemowych, które mogą wpłynąć na suchość oczu,</p> <p>obecnie lub w przeszłości występująca choroba oczu, choroba systemowa lub zdarzenie (włączając operację oczu, uraz), które mogłyby wpłynąć na wyniki badania,</p> <p>konieczność noszenia soczewek kontaktowych podczas badania,</p> <p>niedawne (w ciągu miesiąca) lub przewidywane tymczasowe stosowanie zatyczek punktów łzowych w trakcie badania,</p> <p>trwałe zamknięcie punktów łzowych na 3 miesiące przed badaniem,</p> <p>schyłkowa choroba gruczołu łzowego (test Schirmera ze stymulacją nosową <math>&lt; 3</math> mm/5 min),</p> <p>jeśli zespół suchego oka był rezultatem zniszczenia komórek kubkowych lub bliznowacenie spojówki.</p>
Stevenson 2000	<p>osoby w wieku powyżej 21 lat,</p> <p>zespół suchego oka wraz z zespołem Sjögrena lub bez, oporny na leczenie konwencjonalne,</p> <p>wynik testu Schirmera bez znieczulenia 7 mm/ 5 min w co najmniej 1 oku,</p> <p>łagodne, powierzchniowe, punktowe zapalenie rogówki, zdefiniowane jako stopień <math>\geq 1</math> barwienia się rogówki</p>	<p>choroba oczu: uszkodzenie oka, infekcja, stan zapalny oka nie związany z ZSO, uraz, operacja oczu w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</p> <p>stosowanie leków mogących wpływać na wyniki badania,</p> <p>niekontrolowana choroba systemowa lub poważna choroba.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	fluoresceiną w każdym oku (skala od 0 „brak” do 3 „ciężkie”), jeden lub więcej umiarkowany ( $\geq 2$ ) objaw suchego oka (świąd, pieczenie, niewyraźne widzenie, uczucie ciała obcego, suchość, światłowstręt, wrażliwość lub ból);	

Tab. 29. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) włączonych do opracowania.

Badanie	Grupa	N	Wiek, średnia (SD), lata	Płeć męska, n (%)	Zespół Sjögrena, n (%)	Czas od diagnozy DED, średnia (SD), lata	Stopień CFS wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej, średnia (SD)	OSDI, średnia (SD)	Wynik testu Schirmera, średnia (SD), mm/5 min	Wynik TBUT, średnia (SD), sekundy
Sall 2000	cyklosporyna 0,05%	293	58,7 (13,9)	49 (16,7)	96 (32,8)	-	zakres od 2,61 do 2,77 w 3 ramionach badania w skali oksfordzkiej 6-punktowej (0-5)	-	-	-
	nośnik	292	59,9 (14,3)	59 (20,2)	91 (31,2)	-		-	-	-
Stevenson 2000	pacjenci z umiarkowanymi do ciężkiego DED	90	58 (zakres 31-88)	17 (18,9)	19 (32,2)	-	zakres od 1,6 do 1,9 we wszystkich 5 grupach w badaniu w skali 4-punktowej (0-3)	od 33 do 42 w poszczególnych podgrupach	od 2,4 do 3,1 mm/5 min w poszczególnych podgrupach	-

### 8.20.4 Opis punktów końcowych

We wszystkich badaniach leku Restasis® skuteczność analizowanych terapii oceniono tylko dla jednego oka, nazwanego bardziej chorym okiem (ang. *worse eye*). W badaniu Sall 2000 bardziej chore oko definiowano jako oko z gorszym wynikiem testu Schirmera (bez znieczulenia) oraz gorszym wynikiem barwienia rogówki i spojówki. Natomiast w badaniu Stevenson 2000 oko bardziej chore definiowano jako oko z gorszym wynikiem testu Schirmera i większym nasileniem punktowego, powierzchniowego zapalenia rogówki (wyłącznie w części nosowej i na źrenicy) na początku badania.

Punkty końcowe w zakwalifikowanych badaniach Restasis® przedstawiono w Tab. 30.

**Tab. 30. Porównanie punktów końcowych badań pierwotnych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) włączonych do analizy klinicznej.**

Badanie	Punkty końcowe
Sall 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana barwienia się rogówki (6-punktowa skala oksfordzka, wartości od 0 do 5) i spojówki między szparą powiekową zielenią lizaminy (część skroniowa i nosowa oceniona w 6-punktowej skali oksfordzkiej od 0 do 5), łączny wynik barwienia się oka wynosił od 0 do 15, ujemna zmiana oznaczała poprawę</li> <li>• zmiana wyniku testu Schirmera (z lub bez znieczulenia) oceniona w 5-punktowej skali gdzie:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 = &lt;3 mm/5 min,</li> <li>○ 2 = 3-6 mm/5 min,</li> <li>○ 3 = 7-10 mm/5 min,</li> <li>○ 4 = 11-14 mm/5 min</li> <li>○ 5 = &gt;14 mm/5 min,</li> </ul> <p style="margin-left: 40px;">a dodatnia zmiana oznaczała poprawę</p> </li> <li>• zmiana czasu przzerwiania filmu łzowego (TBUT),</li> <li>• zmiana wyniku OSDI oszacowana jako iloraz sumy punktów dla 12 pytań i sumy maksymalnej liczby punktów, gdzie 0 oznacza brak upośledzenia a 1 oznacza pełne upośledzenie,</li> <li>• zmiana wyniku w skali <i>Subjective Facial Expression Scale</i>, która składa się z 9 schematów twarzy rozpoczynających się od 1 (najszczęśliwsza twarz) do 9 (najbardziej nieszczęśliwa twarz) analizowanych w 5 grupach od 1 do 5; ujemna zmiana oznaczała poprawę</li> <li>• zmiana nasilenia objawów dyskomfortu ocznego: kłucie/pieczenie, świąd, uczucie piasku pod powiekami, niewyraźne widzenie, suchość, wrażliwość na światło, ból w 5-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak objawu, a 4 ciągłe odczuwanie objawu,</li> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ocenie badacza (ocena w 7-punktowej skali gdzie 0 oznacza całkowitą poprawę, 1 ok. 90% poprawę, 2 ok. 75% poprawę, 3 ok. 50% poprawę, 4 ok. 25% poprawę, 5 brak zmian a 6 pogorszenie),</li> <li>• odsetek pacjentów osiągających sukces terapeutyczny zdefiniowany jako ogólna poprawa w ocenie badacza wynosząca co najmniej 90% (wynik 0 lub 1 w ogólnej ocenie badacza),</li> <li>• codzienne zużycie sztucznych łez,</li> </ul>

### Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna

Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"><li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, najlepsza skorygowana ostrość widzenia, ciśnienie wewnątrzgałkowe, badanie w lampie szczelinowej);</li></ul>
<b>Stevenson 2000</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• zmiana barwienia powierzchni oka różem bengalskim (stopnie od 0 „brak” do 3 „ciężkie”,</li><li>• zmiana powierzchownego punktowego zapalenia rogówki w częściach: nosowej, skroniowej, źrenicy dolnej części oka w skali od 0 „brak” do 3 „ciężkie”, wynik sumaryczny od 0 do 12,</li><li>• zmiana wyniku testu Schirmera (bez znieczulenia),</li><li>• zmiana oceny nasilenia objawów dyskomfortu oczu przez badacza i pacjenta na skali 0 „brak” do 4 „bardzo ciężkie”,</li><li>• ocena pozostałości filmu łzowego,</li><li>• zmiana czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT),</li><li>• zużycie preparatu sztucznych łez,</li><li>• zmiana wyniku kwestionariusza OSDI,</li><li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, ocena stężenia cyklosporyny A we krwi, ciśnienie wewnątrzgałkowe, badanie mikrobiologiczne spojówki),</li><li>• tolerancja leczenia.</li></ul>

#### 8.20.5 Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności leku Restasis® w porównaniu z nośnikiem przeprowadzono dla punktów końcowych zbliżonych do ocenianych w badaniach leku Ikervis®. Nie uwzględniano oceny pojedynczych objawów dyskomfortu ocznego oraz zmiany barwienia się pojedynczych fragmentów oka.

W 6-miesięcznym badaniu Sall 2000 nie wykazano różnic między grupą leczonych lekiem Restasis® a grupą leczonych nośnikiem pod względem:

- szansy uzyskania poprawy w ocenie badacza,
- szansy uzyskania co najmniej umiarkowanej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza {

- Tab. 31).

W publikacji z badania nie podano jaką zmianę względem wartości początkowej uznawano za poprawę oraz jakie kryteria należało spełnić aby uzyskać co najmniej umiarkowaną odpowiedź na leczenie.



**Tab. 31. Skuteczność cyklosporyny 0,05% (Restasis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu Sall 2000: wyniki dla zmiennych dychotomicznych.**

Punkt końcowy	Restasis®			Nośnik leku			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
poprawa w ocenie badacza	201	293	68,5	184	292	63,0	0,154	5,59 (-2,09; 13,26) p=0,15	.
co najmniej umiarkowana odpowiedź na leczenie w ocenie badacza	104	293	35,5	93	292	31,9	0,351	3,65 (-4,01; 11,30) p=0,35	.

W badaniu Sall 2000 po 6 miesiącach terapii wykazano przewagę Restasis® nad nośnikiem pod względem:

- zmiany barwienia się rogówki fluoresceiną w 6-punktowej skali oksfordzkiej (MD=-0,23; 95%CI: -0,39; -0,07; p<0,01),
- zmiany skategoryzowanego wyniku testu Schirmera ze znieczuleniem w 5-punktowej skali (MD=0,48; 95%CI: 0,27; 0,69; p<0,001; Tab. 32).

W badaniu Sall 2000 wykazano również statystycznie istotną różnicę między grupami pod względem zmniejszenia zużycia dawek jednostkowych sztucznych łez dziennie (MD=-0,34; 95%CI: -0,55; -0,13; p<0,01; Tab. 32). Jednakże grupy w badaniu różniły się istotnie statystycznie na początku badania pod względem zużycia sztucznych łez. W grupie CsA 0,05% na początku badania średnie zużycie jednostek sztucznych łez wynosiło 6,25, a w grupie nośnika 4,86 (p<0,05).

Tab. 32. Skuteczność cyklosporyny 0,05% (Restasis®) w porównaniu z nośnikiem: zmiany wyników zmiennych ciągłych względem wartości wyjściowej.

Punkt końcowy		Badanie	Moment oceny	Restasis®			Nośnik leku			p	MD (95% CI)
				śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Barwienie się rogówki fluoresceiną	zmiana wyniku, sumaryczny maksymalny wynik 12 pkt. (0= brak zabarwionych punktów)	Stevenson 2000	12 tygodni	-0,43	-	17	-0,56	-	16	bd	0,13
	zmiana wyniku w skali oksfordzkiej 6-punktowej (0= brak zabarwionych punktów)	Sall 2000	6 miesięcy	-0,9	0,98	293	-0,67	1,01	292	0,008	-0,23 (-0,39; -0,07) p=0,005
zmiana wyniku OSDI, skala do 0 do 100		Stevenson 2000	12 tygodni	-3,0	-	17	2,6	-	16	ns	-5,6
Test Schirmera	zmiana skategoryzowanego wyniku, test ze znieczuleniem, skala od 1 do 5, gdzie 1 = < 3 mm/5 min	Sall 2000	6 miesięcy	0,39	1,37	293	-0,09	1,23	292	<0,007	0,48 (0,27; 0,69) p<0,001
zmiana zużycia sztucznych łez, dawki jednostkowe (ang. unit) na dzień		Sall 2000	6 miesięcy	-0,49	1,30	293	-0,15	1,35	292	≤0,006	-0,34 (-0,55; -0,13) p=0,002

### 8.20.6 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa leku Restasis® przeprowadzono na podstawie danych z badania Sall 2000. Nie uwzględniono wyników bezpieczeństwa z badania Stevenson 2000, ponieważ dotyczyło populacji z różnym nasileniem ZSO (od łagodnego do ciężkiego). W ramach niniejszej analizy jako źródło dodatkowych danych służyło wyłącznie badanie przeprowadzone w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO.

W badaniu Sall 2000 wykazano większe ryzyko wystąpienia uczucia pieczenia oka w grupie pacjentów leczonych Restasis® w porównaniu z pacjentami stosującymi nośnik leku (OR=2,47; 95%CI: 1,40; 4,35; p<0,01; Tab. 33). Pod względem innych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamienych różnic między grupami (Tab. 33).

**Tab. 33. Bezpieczeństwo cyklosporyny 0,05% (Restasis®) w porównaniu z nośnikiem (badanie Sall 2000).**

Zdarzenie niepożądane	Restasis®			Nośnik leku			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
działania niepożądane	74	293	25,3	57	292	19,5	0,096	1,39 (0,94; 2,06) p=0,10	.
zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia	19	293	6,5	13	292	4,5	0,364	1,49 (0,72; 3,07) p=0,28	.
uczucie pieczenia oka	43	293	14,7	19	292	6,5	0,002	2,47 (1,40; 4,35) p<0,01	8,17 (3,23; 13,11) p<0,01
uczucie kłucia w oku	10	293	3,4	4	292	1,4	0,174	2,54 (0,79; 8,21) p=0,12	.
wydzielina z oka	9	293	3,1	7	292	2,4	0,801	1,29 (0,47; 3,51) p=0,62	.
uczucie obecności ciała obcego w oku	9	293	3,1	6	292	2,1	0,602	1,51 (0,53; 4,30) p=0,44	.
przekrwienie spojówki	6	293	2,0	2	292	0,7	0,286	3,03 (0,61; 15,14) p=0,18	.
zaburzenia widzenia	5	293	1,7	12	292	4,1	0,091	0,41 (0,14; 1,16) p=0,09	.
ból oka	3	293	1,0	4	292	1,4	0,725	0,74 (0,17; 3,36) p=0,70	.
infekcja oka	0	293	0,0	2	292	0,7	0,249	0,20 (0,01; 4,14) p=0,30	.

## 8.21 Badania pierwotne leków recepturowych w postaci kropli do oczu zawierających cyklosporynę

### 8.21.1 Opis zidentyfikowanych badań

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dnia 03.08.2018 r. zidentyfikowano 6 badań leków recepturowych w postaci kropli do oczu z cyklosporyną. Żadne z opisanych badań nie spełnia jednak kryteriów włączenia do analizy klinicznej, co uniemożliwiło bezpośrednie porównanie ich wyników z wynikami badań leku Ikervis®. Pośród powyższych badań znalazły się 4 randomizowane badania kliniczne (Baiza-Duran 2010<sup>11</sup>, Jain 2007<sup>12</sup>, Schrell 2012<sup>13</sup>, Shah 2017<sup>14</sup>) oraz 2 badania bez randomizacji (Moon 2007<sup>15</sup>, Wang 2007<sup>16</sup>). Dokładny opis badań zamieszczono w tabelach (Tab. 34, Tab. 35, Tab. 36, Tab. 37).

Publikacja Baiza-Duran 2010 opisuje wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w Meksyku. 183 pacjentów przydzielono do trzech grup, w których przez 12 tygodni stosowali krople do oczu zawierające 0,05% CsA, 0,1% CsA lub sam nośnik leku (Sophisen®). Sophisen® to nośnik dla leków ocznych stosowanych miejscowo. Po połączeniu z cyklosporyną, tworzy on monodispersyjny układ koloidalny o cząstkach wielkości 10 nm, co wpływa na stabilność leku nawet po roku przechowywania, jednocześnie zachowując właściwości lecznicze cyklosporyny<sup>17</sup>. Nośnik ten nie jest jednak stosowany w Polsce do przygotowywania leków recepturowych, dlatego też wyników zarówno grupy stosującej krople zawierające sam nośnik, jak i CsA przygotowaną na jego podstawie, nie można porównać z wynikami leków stosowanych w Polsce.

Jain 2007 to również opis randomizowanego badania klinicznego, w którym zastosowano metodę grup naprzemiennych w porównaniu działania 2% CsA z nośnikiem (oliwą z oliwek). Pacjenci po 8 tygodniach stosowania jednej z interwencji, zmieniali grupę, w której otrzymywali drugą interwencję. Do badania włączono 30 pacjentów, z których 15 cierpiało na zespół Sjögrena, a pozostałych 15 na chorobę związaną z wydzielaniem łez (APLD, ang. *acquired primary lacrimal disease*). Ze względu na zbyt krótki okres stosowania leku, badanie nie zostało włączone do analizy.

Schrell 2012 to niemieckie badanie, w którym 62 pacjentów, poprzez randomizację, przydzielono do jednej z dwóch grup w celu porównania działania 0,05% CsA z działaniem sztucznych łez u osób cierpiących na umiarkowany do ciężkiego ZSO. Badanie trwało 3 miesiące, a krople z cyklosporyną przygotowano mieszając 2,5 mg CsA z 5 ml oleju. Z powodu nieadekwatnego komparatora (sztuczne łzy), badanie nie zostało włączone do analizy.

W publikacji Shah 2017 opisano 6-tygodniowe randomizowane badanie kliniczne, do którego zakwalifikowano 90 pacjentów z ZSO. Pacjenci po przydzieleniu do jednej z

dwóch grup stosowali krople z 0,05% CsA lub z 0,5% karboksymetylocelulozą (CMC). Ze względu na nieodpowiedni komparator badania nie włączono do analizy.

W badaniu Moon 2007 każdy z pacjentów stosował dwie testowane interwencje jednocześnie z podziałem na prawe i lewe oko. Do jednego oka pacjenci stosowali 0,05% CsA przygotowaną z kapsułek Neoral zawierających emulsję z cyklosporyną oraz z soli fizjologicznej. Do drugiego oka podawano krople z 0,08% siarczanem chondroityny oraz 0,06% hialuronianem sodu. W związku ze taką metodyką badania, nie zastosowano randomizacji. Badanie trwało od 6 do 8 tygodni i z powodu zbyt krótkiego czasu trwania oraz nieodpowiedniego komparatora nie zostało włączone do analizy.

W badaniu Wang 2007 wzięło udział 15 pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których objawy zespołu suchego oka nie ustępowały pomimo stosowania typowego leczenia (sztuczne łzy, krople z osocza pacjenta, zatyczki punktów łzowych). Pacjentów podzielono na grupę stosującą (oprócz leczenia typowego) 0,05% CsA oraz grupę kontrolną, stosującą tylko dotychczasowe leczenie. Krople z cyklosporyny zostały przygotowane z przepisu: CsA 0,05 g, cyklodekstryna 8,00 g, chlorek sodu 0,695 g, jałowa woda 100 ml. Badanie trwało 1 miesiąc, co uniemożliwia porównanie badania z badaniami dla leku Ikervis®. Grupę badaną stanowili pacjenci z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GVH), a więc była to grupa nieporównywalna z grupą określoną wskazaniem rejestracyjnym leku

Ikervis®.

Tab. 34 Charakterystyka badań pierwotnych leków recepturowych w postaci kropli do oczu zawierających cyklosporynę.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Komparator (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Baiza-Duran 2010	3 ośrodki w Meksyku	183 pacjentów zrandomizowanych	14-tygodniowa faza randomizowana	dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO związanym lub niezwiązanym z Syndromem Sjögrena; oboje oczu poddano leczeniu	wodny roztwór CsA 0,1% (Sophisen® jako nośnik) bez chlorku benzalkoniowego 2 x dziennie do każdego oka + metyloceluloza 0,5% konserwowana chlorkiem benzalkoniowym min. 8 x dziennie	wodny roztwór CsA 0,05% (Sophisen® jako nośnik) bez chlorku benzalkoniowego 2 x dziennie + metyloceluloza 0,5% konserw. chlorkiem benzalk. min. 8 x dziennie  Sophisen® 2 x dziennie + metyloceluloza 0,5% konserw. chlorkiem benzalk. min. 8 x dziennie	bd	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Komparator (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Jain 2007	Indie	30 (15 z zespołem Sjögrena i 15 z APLD)	8 tygodni, po których nastąpiła zmiana interwencji (z CsA na nośnik, z nośnika na CsA)	pacjenci z zespołem Sjögrena (SS) lub z APLD ( <i>acquired primary lacrimal disease</i> ) z objawami ZSO	2% CsA 3 x dziennie CsA w proszku w 100 ml sterylnej oliwy z oliwek (16)	nośnik - sterylna oliwa z oliwek (14)	bd	randomizowane, pojedynczo zaślepienie, grupy naprzemienne
Schrell 2012	jednoośrodkowe; Klinika Uniwersytecka w Erlangen (Bawaria)	62	12 tygodni (3 miesiące)	dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO	0,05% CsA 2 x dziennie + sztuczne łzy 5 x dziennie (N=31)	sztuczne łzy 5 x dziennie (N=31)	11 pacjentów (18%) - 9 pacjentów z powodu działań niepożądanych (pieczenie i zamglone widzenie), 2 pacjentów nie stawiało się na wizytę kontrolną	randomizowane badanie kliniczne
Shah 2017	jednoośrodkowe	90	6 tygodni	dorośli pacjenci z ZSO	0,05% CsA 2 x dziennie (N=45)	0,5% karboksymetylo celuloza (CMC) 4 x dziennie (N=45)	bd	randomizowane, zaślepienie, grupy równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Komparator (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Moon 2007	Korea Południowa	36	6-8 tygodni	pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO w obu oczach	0,05% CsA 4 x dziennie do jednego oka (N=36)	0,08% siarczan chondroityny z 0,06% hialuronianem sodu (CS-HA) 4 x dziennie do drugiego oka (N=36)	bd	bez randomizacji, każdy pacjent stosuje obie interwencje (jedną do jednego oka, drugą do drugiego oka)
Wang 2007	Japonia	15	4 tygodnie (1 miesiąc)	dorośli pacjenci z ZSO z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, oporni na leczenie konwencjonalne trwające minimum 8 tygodni (sztuczne łzy, krople z osocza pacjenta, zatyczki punktów łzowych)	0,05% CsA 4 x dziennie + leczenie podstawowe: sztuczne łzy 6 x dziennie, zatyczki punktów łzowych, krople z własnego osocza 10 x dziennie (N=7)	leczenie podstawowe: sztuczne łzy 6 x dziennie, zatyczki punktów łzowych, krople z własnego osocza 10 x dziennie (N=6)	2 pacjentów (13%) z powodu działań niepożądanych (podrażnienie)	bez randomizacji



*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

**Tab. 35. Kryteria włączenia i wyłączenia badań leków recepturowych w postaci kropli zawierających cyklosporynę.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Baiza-Duran 2010</b>	<p>≥ 18 lat,                      zdiagnozowany ZSO (z SS lub bez),                      test Schirmera ze znieczuleniem &lt; 5 mm/5 min,                      barwienie rogówki fluoresceiną &gt; 3 pkt. (z 15) w minimum je dnym oku,                      minimum 1 objaw ZSO (suchość, pieczenie, światłowstręt, łzawienie, zmęczenie oczu, uczucie ciała obcego w oku).</p>	<p>pacjenci niewidomi na 1 oko,                      ostrość wzroku 20/40 lub gorsza w minimum 1 oku bez uzasadnienia przyczyny,                      inna choroba oczu w przeszłości/obecnie,                      przyjmowanie leków miejscowo lub stosowanie leków mogących zaburzyć wyniki badania 3 dni przed badaniem lub w trakcie badania,                      stosowanie soczewek kontaktowych,                      uszkodzenie oka, infekcja, stan zapalny niezwiązany z ZSO,                      zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 6 miesięcy,                      ciąża, karmienie piersią.</p>
<b>Jain 2007</b>	<p>zdiagnozowany ZSO                      występowanie minimum jednego objawu zespołu suchego oka w częstotności wyższej niż „rzadko” w kwestionariuszu,                      czas przerwania filmu łzowego &lt; 10 s,                      wynik testu Schirmera &lt; 8 mm/5 min,                      czas rozcieńczenia fluoresceiny &lt; 20 min,                      wynik barwienia różem bengalskim ≥ 5.</p>	<p>nieprawidłowości powiek,                      zapalenie spojówki,                      stan zapalny nie spowodowany ZSO,                      uszkodzenie oka,                      zabiegi i operacje w obrębie oka,                      przyjmowanie leków, które mogą wpłynąć na wyniki badania (antycholinergiczne, antyhistaminowe, moczopędne),                      niekontrolowana choroba systemowa,                      ciąża.</p>
<b>Schrell 2012</b>	<p>≥ 18 lat,                      zdiagnozowany ZSO,                      oporność na konwencjonalne leczenie,                      pozytywny wynik barwienia rogówki fluoresceiną i</p>	<p>inne choroby oczne,                      stosowanie innych leków ocznych podawanych miejscowo,                      nieprawidłowości w funkcjonowaniu powiek,</p>

	<p>różem bengalskim, wynik testu Schirmera ze znieczuleniem <math>\leq 5</math> mm/5 min, czas przerwania filmu łzowego <math>\leq 5</math> s.</p>	<p>stosowanie soczewek kontaktowych, zabieg lub operacja oczna w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, systemowe lub miejscowe stosowanie kortykosteroidów, zapalenie spojówki, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona, oparzenie powierzchni oka, ciąża, karmienie piersią.</p>
<b>Shah 2017</b>	<p>dorośli, zdiagnozowany ZSO, czas przerwania filmu łzowego <math>\leq 10</math> s, wynik testu Schirmera <math>\leq 10</math> mm/5 min, barwienie rogówki fluoresceiną <math>&gt;3</math> (z 18).</p>	<p>stan zapalny w obrębie oka, nowotwór oka, patologie oczne związane z powierzchnią oka, choroba systemowa prowadząca do objawów ZSO (np. trądzik różowaty, łojotokowe zapalenie skóry, zapalenie stawów)</p>
<b>Moon 2007</b>	<p>umiarkowany do ciężkiego ZSO, wynik testu Schirmera bez znieczulenia <math>\leq 5</math> mm/5 min lub czas przerwania filmu łzowego (powtórzony trzykrotnie) <math>&lt;6</math> s.</p>	<p>miejscowe stosowanie CsA lub steroidów ocznych w ciągu 90 dni przed badaniem, systemowe stosowanie CsA lub steroidów ocznych w ciągu 3 tygodni przed badaniem, stosowanie zatyczek punktów łzowych, stosowanie soczewek kontaktowych, stosowanie innych leków ocznych miejscowo, aktywna infekcja oczna, ciężkie zapalenie powiek, nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, operacje oczne i uszkodzenia oka w ciągu 12 miesięcy przed badaniem, degradacja ponad 1/3 rogówki,</p>

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

		inne choroby powierzchni oka, zapalenie rogówki niewywołane ZSO.
<b>Wang 2007</b>	zdiagnozowany ZSO, wynik testu Schirmera $\leq 5$ mm/5 min, czas przerwania filmu łzowego $\leq 5$ s, oporność na konwencjonalne leczenie trwające minimum 8 tygodni (sztuczne łzy, krople z osocza pacjenta, zatyczki punktów łzowych).	zespół Sjogrena, inne choroby systemowe lub oczne, historia operacji ocznej, stosowanie soczewek kontaktowych, zmiany w dawkowaniu leków immunosupresyjnych w trakcie badania.

Tab. 36. Opis populacji badań leków recepturowych w postaci kropli zawierających cyklosporynę

Badanie	Grupa	N	Wiek, średnia (SD), lata	Płeć męska, n (%)	Zespół Sjögren'a, n (%)	Czas od diagnozy ZSO, średnia (SD), lata	Stopień CFS wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej, średnia (SD), [min-max]	OSDI, średnia (SD) [min-max]	Wynik testu Schirmer'a, średnia (SD), mm/5 min, [min-max]	Wynik TBUT, średnia (SD), sekundy [min-max]
Baiza-Duran 2010	0,1% CsA	183	57,0 (13,0)	71 (39%)	bd	bd	bd	bd	0,84 (0,02)	bd
	0,05% CsA				bd	bd	bd	bd	0,81 (0,03)	bd
	nośnik				bd	bd	bd	bd	0,89 (0,03)	bd
Jain 2007	2% CsA ( w oliwie z oliwek)	16	bd	bd	8 (50%)	bd	bd	bd	bd	bd
	nośnik	14	bd	bd	7 (50%)	bd	bd	bd	bd	bd
Schrell 2012	0,05% CsA	31	62	4 z 22 (18%)	bd	bd	4 [2 - 5]	71,4 [31,3 - 100]	6 [1 - 15]	4 [1 - 8]
	sztuczne łzy	31	60	7 z 29 (24%)	bd	bd	4 [1 - 4]	62,5 [15,6 - 93,8]	5 [2 - 18]	5 [1 - 10]
Shah 2017	0,05% CsA	45	37,51 (6,78)	23 (51%)	bd	bd	bd	bd	6,29 (3,07)	3,53 (2,01)
	0,5% CMC	45	35,87 (7,95)	22 (49%)	bd	bd	bd	bd	5,49 (2,80)	3,11 (1,88)
Moon 2007	0,05% CsA	36	49,31 (11,38)	9 z 47 (19)	bd	bd	bd	bd	6,17 (1,56)	4,08 (1,01)
	CS-HA				bd	bd	bd	bd	5,72 (1,72)	4,19 (0,86)
Wang 2007	0,05% CsA	7	49,71 (15,60)	3 (43%)	0 (0%)	bd	bd	bd	3,36 (4,67)	3,43 (1,51)

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

	kontrola	6	39.50 (10.10)	5 z 8 (63%)	0 (0%)	bd	bd	bd	4,67 (4,46)	3,17 (1,60)
--	----------	---	------------------	-------------	--------	----	----	----	-------------	-------------

**Tab. 37. Punkty końcowe i wyniki badań leków recepturowych w postaci kropli z zawierających cyklosporynę**

Badanie	Punkty końcowe	Wyniki
<b>Baiza-Duran 2010</b>	objawy ZSO (suchość, pieczenie, światłowstręt, łzawienie, zmęczenie oczu, uczucie ciała obcego w oku), przekrwienie rogówki, czas przzerwiania filmu łzowego TBUT, stan powierzchni oka, barwienie różem bengalskim, barwienie fluoresceiną, test Schirmera.	<p>Grupa 0,1% CsA istotna poprawa wyników (dzień 21. i później):            suchość (<math>p &lt; 0,05</math>),            łzawienie (<math>p = 0,05</math>),            uczucie ciała obcego (<math>p &lt; 0,01</math>),            TBUT (<math>p &lt; 0,001</math>),            test Schirmera (<math>p &lt; 0,001</math>),            barwienie fluoresceiną (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Grupa 0,05% CsA istotna poprawa wyników (dzień 21. i później):            światłowstręt (<math>p &lt; 0,05</math>),            łzawienie (<math>p &lt; 0,001</math>),            uczucie ciała obcego (<math>p &lt; 0,001</math>),            stan powierzchni oka (<math>p &lt; 0,05</math>),            test Schirmera (<math>p &lt; 0,05</math>),            barwienie fluoresceiną (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Grupa nośnika istotna poprawa wyników (dzień 21. i później):            suchość (<math>p &lt; 0,01</math>),            łzawienie (<math>p &lt; 0,001</math>),            uczucie ciała obcego (<math>p &lt; 0,05</math>),            TBUT (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>W porównaniu między grupami, największą poprawę wyników uzyskali pacjenci z grupy 0,1% CsA, następnie z grupy 0,05% CsA. Pacjenci z grupy nośnika nie uzyskali żadnego wyniku lepszego niż w grupie 0,1% CsA i 0,05% CsA.</p> <p><i>Bezpieczeństwo:</i>            Nie odnotowano żadnego poważnego działania niepożądanego w żadnej z grup.</p>
<b>Jain 2007</b>	liczba pacjentów z poprawą stanu zdrowia,	Poprawa objawów podmiotowych ZSO u pacjentów stosujących CsA i nośnik:

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

poprawa sumy wyników kw estionariuszy dla objawów podmiotowych.	<b>Objaw</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Pacjenci</b>	<b>Grupa APLD</b>	<b>Pacjenci</b>	<b>Grupa SS</b>	
			<b>wynik skumulowany</b>		<b>wynik skumulowany</b>		
	Suchość	CsA	0	7	1 (10%)	8	
		nośnik	1	1	1 (10%)	-4	
	Uczucie ciała obcego	CsA	4 (28,5%)	12	0	8	
		nośnik	0	-2	0	0	
	Pieczenie	CsA	0	3	0	0	
		nośnik	0	2	0	0	
	Zaczerwienienie	CsA	2 (66,6%)	2	1 (20%)	0	
		nośnik	0	-1	0	-1	
	Nieprawidłowości powiek	CsA	0	0	1 (100%)	1	
		nośnik	0	0	0	-1	
	Klejenie się powiek	CsA	0	2	0	2	
		nośnik	0	0	0	1	
	Poprawa objawów przedmiotowych ZSO u pacjentów stosujących CsA i nośnik:						
	<b>Objaw</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Grupa APLD</b>		<b>Grupa SS</b>		
			<b>średnia</b>	<b>SD</b>	<b>średnia</b>	<b>SD</b>	
	Czas przzerwania filmu łzowego (s)	CsA	4,00	1,77	3,60	1,89	
		nośnik	3,73	1,79	3,40	1,55	
	Test Schirmera (mm)	CsA	7,00	3,25	5,07	2,96	
nośnik		6,53	1,92	6,53	1,92		
Czas wypłukania fluoresceiny (min)	CsA	37,3	11,83	44,0	9,86		
	nośnik	39,3	14,86	44,0	6,32		
Barwienie różem bengalskim	CsA	5,87	2,53	5,67	3,11		
	nośnik	6,07	2,66	6,07	2,89		

<p><b>Schrell 2012</b></p>	<p>fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki (LIPCOF),          czas przzerwania filmu łzowego,          barwienie rogówki fluoresceiną,          barwienie rogówki różem bengalskim,          test Schirmera ze znieczuleniem,          ciśnienie wewnątrzgałkowe,          wynik kwestionariusza OSDI,          infekcja i zmiany zapalne,          zmętnienie soczewki.</p>	<p><i>LIPCOF</i>          dzień 0          CsA: 2 (0 - 3)          sztuczne łzy: 2 (0 - 2)          3. miesiąc          CsA: 2 (0 - 3)          sztuczne łzy: 2 (0 - 2)</p> <p><i>Czas przzerwania filmu łzowego</i>          dzień 0          CsA: 4 (1 - 8) s          sztuczne łzy: 5 (1 - 10) s          3. miesiąc          CsA: 7 (2 - 11) s; p&lt;0,05          sztuczne łzy: 4 (1 - 8) s; p&lt;0,05</p> <p><i>Barwienie rogówki fluoresceiną</i>          dzień 0          CsA: 4 (2 - 5)          sztuczne łzy: 4 (1 - 4)          3. miesiąc          CsA: 3 (2 - 4) p&gt;0,05          sztuczne łzy: 4 (1 - 3)</p> <p><i>Barwienie rogówki różem bengalskim</i>          dzień 0          CsA: 3 (1 - 4)          sztuczne łzy: 3 (1 - 5)</p>
--------------------------------	--	--



*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

		<p>3. miesiąc CsA: 2 (2 - 4); <math>p &gt; 0,05</math> sztuczne łzy: 3 (1 - 4)</p> <p><i>Test Schirmera</i> dzień 0 CsA: 6 (1 - 15) mm sztuczne łzy: 5 (2 - 18) mm</p> <p>3. miesiąc CsA: 10 (2 - 21) mm; <math>p &lt; 0,05</math> sztuczne łzy: 5 (3 - 25) mm; <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><i>Ciśnienie wewnętrzne</i> dzień 0 CsA: 14 (10 - 18) mmHg sztuczne łzy: 12 (10 - 17) mmHg</p> <p>3. miesiąc CsA: 14 (9 - 17) mmHg sztuczne łzy: 14 (9 - 18) mmHg</p> <p><i>Wynik kwestionariusza OSDI</i> dzień 0 CsA: 71,4 (31,3 - 100) sztuczne łzy: 62,5 (15,6 - 93,8)</p> <p>3. miesiąc CsA: 41,7 (27,8 - 87,5); <math>p &lt; 0,05</math> sztuczne łzy: 53,6 (35,7 - 89,3)</p>
--	--	---

		<p>9 pacjentów z grupy CsA zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych leku – pieczenie i rozmyte widzenie.</p>
<p><b>Shah 2017</b></p>	<p>stopień występujących objawów (uczucie ciała obcego, zaczerwienienie, ból, uczucie pieczenia, sklejanie się powiek) – skala VAS, test Schirmera, czas przzerwania filmu łzowego, barwienie fluoresceiną rogówki i spojówki, cytologia impresyjna spojówki.</p>	<p>9 pacjentów z grupy CsA zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych leku – pieczenie i rozmyte widzenie.</p> <p>Wyniki istotne statystycznie w obrębie grup, <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>Pomiędzy grupami wyniki nieistotne statystycznie (jedynie w przypadku barwienia fluoresceiną <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><i>Stopień występujących objawów w skali VAS (średnia <math>\pm</math> SD)</i></p> <p>dzień 0 CsA: <math>4,96 \pm 2,50</math> CMC: <math>3,96 \pm 2,65</math></p> <p>6. tydzień CsA: <math>7,27 \pm 2,22</math> CMC: <math>7,78 \pm 1,66</math></p> <p><i>Test Schirmera</i></p> <p>dzień 0 CsA: <math>6,29 \pm 3,07</math> CMC: <math>5,49 \pm 2,80</math></p> <p>6. tydzień CsA: <math>10,11 \pm 5,24</math> CMC: <math>11,80 \pm 5,67</math></p> <p><i>Czas przzerwania filmu łzowego</i></p> <p>dzień 0 CsA: <math>3,53 \pm 2,01</math> CMC: <math>3,11 \pm 1,88</math></p> <p>6. tydzień CsA: <math>4,24 \pm 2,08</math> CMC: <math>5,22 \pm 2,38</math></p>

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

		<p><i>Barwienie fluoresceiną rogówki i spojówki</i></p> <p>dzień 0 CsA: 8,60 ± 3,94 CMC: 12,00 ± 4,29</p> <p>6. tydzień CsA: 6,93 ± 4,79 CMC: 6,16 ± 2,54 (różnica między grupami p&lt;0,001)</p> <p><i>Gęstość komórek kubkowych</i></p> <p>dzień 0 CsA: 3,20 ± 2,78 CMC: 3,16 ± 2,61</p> <p>6. tydzień CsA: 3,73 ± 2,98 CMC: 4,91 ± 3,26</p>
<p><b>Moon 2007</b></p>	<p>czas przzerwania filmu łzowego (potrójny pomiar), wynik testu Schirmera bez znieczulenia, cytologia impresyjna spojówki.</p>	<p><i>Czas przzerwania filmu łzowego (średnia ± SD)</i></p> <p>dzień 0 CsA: 4,08 ± 1,01 s CS-HA: 4,19 ± 0,86 s</p> <p>badanie końcowe CsA: 5,08 ± 0,77 s; p&lt;0,05 CS-HA: 4,39 ± 1,12 s; p&lt;0,05 różnica między grupami p&lt;0,05</p> <p><i>Test Schirmera (mm)</i></p> <p>dzień 0 CsA: 6,17 ± 1,56</p>

		<p>CS-HA: <math>5,72 \pm 1,72</math>          badanie końcowe          CsA: <math>7,17 \pm 1,68</math>; <math>p &lt; 0,05</math>          CS-HA: <math>6,47 \pm 1,68</math>; <math>p &lt; 0,05</math>          różnica między grupami <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><i>Cytologia impresyjna spojówki</i>          gęstość komórek kubkowych          dzień 0          CsA: <math>5,47 \pm 1,71</math>          CS-HA: <math>5,36 \pm 1,02</math> (między grupami <math>p &gt; 0,05</math>)          badanie końcowe          CsA: poprawa <math>p &lt; 0,05</math>          CS-HA: poprawa <math>p &lt; 0,05</math>          różnica między grupami <math>p &lt; 0,05</math></p> <p>stosunek jąder komórkowych do cytoplazmy          dzień 0          CsA: <math>3,53 \pm 0,61</math>          CS-HA: <math>3,27 \pm 0,97</math> (między grupami <math>p &gt; 0,05</math>)          badanie końcowe          CsA: poprawa <math>p &lt; 0,05</math>          CS-HA: poprawa <math>p &lt; 0,05</math>          różnica między grupami <math>p &gt; 0,05</math></p> <p>komórki o prawidłowej morfologii          dzień 0          CsA: <math>4,59 \pm 0,78</math>          CS-HA: <math>4,25 \pm 0,61</math> (między grupami <math>p &gt; 0,05</math>)</p>
--	--	--

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

		<p>badanie końcowe                  CsA: poprawa <math>p &lt; 0,05</math>                  CS-HA: poprawa <math>p &lt; 0,05</math>                  różnica między grupami <math>p &gt; 0,05</math></p>
<b>Wang 2007</b>	<p>ocena objawów ZSO w skali VAS,                  wrażliwość rogówki,                  test odparowania filmu łzowego,                  czas przzerwania filmu łzowego,                  test Schirmera,                  barwienie rogówki fluoresceiną i różem bengalskim,                  cytologia.</p>	<p><i>Występowanie objawów ZSO w skali VAS</i>                  dzień 0                  CsA: <math>72,86 \pm 15,41</math>                  kontrola: <math>56,67 \pm 16,70</math>                  1. miesiąc                  CsA: <math>52,86 \pm 24,63^*</math>                  kontrola: <math>45,83 \pm 33,15</math></p> <p><i>Wrażliwość rogówki (mm)</i>                  dzień 0                  CsA: <math>52,68 \pm 7,10</math>                  kontrola: <math>57,46 \pm 2,90</math>                  1. miesiąc                  CsA: <math>56,46 \pm 3,93^*</math>                  kontrola: <math>57,92 \pm 2,09</math></p> <p><i>Odparowanie filmu łzowego (<math>\times 10^{-7}g/cm^2/s</math>)</i>                  dzień 0                  CsA: <math>6,09 \pm 3,90</math>                  kontrola: <math>7,36 \pm 2,88</math>                  1. miesiąc                  CsA: <math>4,24 \pm 2,35^*</math>                  kontrola: <math>6,37 \pm 2,63^{**}</math></p>

		<p><i>Czas przzerwania filmu łzowego</i></p> <p>dzień 0  CsA: 3,43 ± 1,51  kontrola: 3,17 ± 1,60</p> <p>1. miesiąc  CsA: 4,79 ± 1,48*  kontrola: 2,25 ± 0,75**</p> <p><i>Test Schirmera</i></p> <p>dzień 0  CsA: 3,36 ± 4,67  kontrola: 4,67 ± 4,46</p> <p>1. miesiąc  CsA: 2,93 ± 2,34  kontrola: 4,33 ± 3,60</p> <p><i>Barwienie rogówki fluoresceiną</i></p> <p>dzień 0  CsA: 6,29 ± 1,98  kontrola: 5,58 ± 1,56</p> <p>1. miesiąc  CsA: 3,71 ± 1,73*  kontrola: 5,75 ± 1,42**</p> <p><i>Barwienie rogówki różem bengalskim</i></p> <p>dzień 0  CsA: 5,71 ± 2,16  kontrola: 5,25 ± 1,29</p> <p>1. miesiąc</p>
--	--	--

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

		<p>CsA: <math>3,57 \pm 1,40^*</math> kontrola: <math>5,83 \pm 1,27^{**}</math></p> <p>* p &lt; 0,05 w porównaniu z dniem 0 ** p &lt; 0,05 w porównaniu do 1 miesiąca leczenia CsA</p> <p>2 pacjentów zrezygnowało z badania w 1. tygodniu z powodu podrażnienia oka. 2 pacjentów zgłosiło lekkie podrażnienie i swędzenie, które trwały do 5 minut po zastosowaniu CsA, jednak kontynuowali oni udział w badaniu.</p>
--	--	---

---

## 8.22 Badania pierwotne kortykosteroidów w postaci kropli do oczu

### 8.22.1 Opis zidentyfikowanych badań

W dniu 03.08.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie badań kortykosteroidów w postaci kropli do oczu w leczeniu pacjentów z zespołem suchego oka. W Polsce w leczeniu ZSO zarejestrowane są preparaty zawierające 3 różne kortykosteroidy – loteprednol, deksametazon i fluorometolon. Zidentyfikowano 5 publikacji, wszystkie opisywały randomizowane badania kliniczne jednego z trzech powyższych kortykosteroidów (Kheirkhah 2015<sup>18</sup>, Pflugfelder 2004<sup>19</sup>, Sheppard 2014<sup>20</sup>, Avunduk 2003<sup>21</sup> oraz Pinto-Fraga 2016<sup>22</sup>). Badania nie spełniały kryterium czasu obserwacji (minimum 12 tygodni), dlatego nie zostały włączone do analizy klinicznej. Oprócz powyższych badań, opisanych dokładniej w tabelach (Tab. 38, Tab. 39, Tab. 40, Tab. 41), odnaleziono także badanie Lin 2015<sup>23</sup>, w którym 32 pacjentów przydzielono do grup stosujących krople do oczu z 0,5% cyklosporyną lub 0,1% fluorometolonem. Wszyscy zakwalifikowani pacjenci cierpieli na zespół Sjögrena, w związku z czym, pomimo porównania działania cyklosporyny z kortykosteroidem w leczeniu ZSO, badania nie włączono do analizy. Pacjenci z zespołem Sjögrena wykazują objawy zespołu suchego oka o znacznie wyższej intensywności i częstotliwości niż pacjenci cierpiący na ZSO niezwiązany z innymi chorobami<sup>2</sup>, co uniemożliwia porównanie wyników pacjentów z tego badania z wynikami pacjentów z badań leku Ikervis®.

W badaniu Kheirkhah 2015 wzięło udział 60 pacjentów, których przydzielono do 3 grup stosujących przez 4 tygodnie 0,5% loteprednol, preparat połączony 0,5% loteprednolu i 0,3% tobramycyny lub sztuczne łzy.

Pflugfelder 2004 to badanie opisujące 64 dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka i opóźnionym klirenssem łzowym, stosujących przez 4 tygodnie 0,5% loteprednol lub nośnik.

Dłuższym, bo 8-tygodniowym badaniem jest Sheppard 2014, w którym opisano wyniki 118 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, stosujących w grupie interwencji 0,5% loteprednol przez 2 tygodnie, a następnie 0,5% loteprednol i cyklosporynę przez 45 dni lub w grupie komparatora sztuczne łzy przez 2 tygodnie, a następnie sztuczne łzy i cyklosporynę przez 45 dni.

W publikacji Avunduk 2003 nie podano odsetka pacjentów cierpiących na zespół Sjögrena. W tym 30-dniowym badaniu 32 pacjentów powyżej 21 roku życia, z objawami ZSO zostało przydzielonych do jednej z trzech grup – stosującej fluorometolon w kroplach, sztuczne łzy lub flurbiprofen (niesteroidowy lek przeciwzapalny) w kroplach.

Publikacja Pinto-Fraga 2016 opisuje 22-dniowe porównanie działania 0,1% fluorometolonu z nośnikiem u 40 pacjentów przydzielonych do jednej z dwóch grup. Dodatkowo w trakcie trwania badania wszystkich pacjentów poddano jednorazowej,



dwugodzinnej ekspozycji na niekorzystne warunki (nawiew 0,43 m/s), co miało nasilić objawy ZSO.

Nie odnaleziono żadnego badania, w którym opisano zastosowanie kropli do oczu z deksametazonem u pacjentów z ZSO. Kortykosteroid ten zastosowano w badaniu Patane 2011<sup>24</sup>, jednak sposób jego podania (jonoforeza) jest bardzo rzadko wykorzystywany w leczeniu pacjentów z ZSO i jednocześnie wyklucza porównanie wyników tego badania z wynikami badań leku Ikervis®.

Tab. 38. Charakterystyka badań pierwotnych kortykosteroidów w postaci kropli do oczu.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Komparator (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
<b>Kheirkhah 2015</b>	Boston, USA	60 pacjentów przyjmujących jedną z trzech interwencji (dodatkowo o 27 zdrowych uczestników w grupie kontrolnej)	4 tygodnie	dorośli pacjenci z zespołem suchego oka związanym z zaburzeniami gruczołów Meiboma	loteprednol 0,5% w postaci zawiesiny (Lotemax®), 2 razy dziennie do każdego oka, (N=20)	preparat połączony loteprednolu 0,5% i tobramycyny 0,3% w postaci zawiesiny (Zylet®), 2 razy dziennie do każdego oka, (N=20)  sztuczne łzy, 2 razy dziennie do każdego oka, (N=20)	9 pacjentów (15%) - 6 pacjentów się wycofało, 3 nie stawiło się na wizytę kontrolną	randomizowane, podwójnie zaślepione, (faza IV)
<b>Pflugfelder 2004</b>	wieloośrodkowe (USA)	66	4 tygodnie	dorośli pacjenci z zespołem suchego oka i opóźnionym klirensiem łzowym	loteprednol 0,5% w postaci zawiesiny 4 x dziennie oraz sztuczne łzy (N=32)	nośnik 4 x dziennie oraz sztuczne łzy (N=34)	2 pacjentów (3%) przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem	randomizowane, podwójnie zaślepione

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Komparator (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
<b>Sheppard 2014</b>	wieloośrodkowe (10 ośrodków w USA)	116	8 tygodni	dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka	loteprednol 0,5% przez 2 tygodnie 4 x dziennie później loteprednol 0,5% 2 x dziennie + cyklosporyna A 2 x dziennie (3 godziny przerwy pomiędzy) przez 45 dni w razie potrzeby sztuczne łzy (N=57)	sztuczne łzy przez 2 tygodnie 4 x dziennie później sztuczne łzy 2 x dziennie + cyklosporyna A 2 x dziennie (3 godziny przerwy pomiędzy) przez 45 dni w razie potrzeby sztuczne łzy (n=55)	4 pacjentów (3%)	randomizowane, podwójnie zaślepienie, grupy równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Komparator (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
<b>Avunduk 2003</b>	jednoośrodkowe	32	4 tygodnie (30 dni)	pacjenci z syndromem Sjögrena lub bez syndromu Sjögrena	fluorometolon w kroplach 4 x dziennie + sztuczne łzy 4-8 x dziennie (N=11)	flurbiprofen w kroplach 4 x dziennie + sztuczne łzy 4-8 x dziennie (N=9)  sztuczne łzy bez konserwantów 4 x dziennie (N=8)	4 pacjentów (13%) z powodów administracyjnych	randomizowane, pojedynczo zaslepione
<b>Pinto-Fraga 2016</b>	jednoośrodkowe	40	3 tygodnie (22 dni)	dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołu suchego oka	fluorometolon 0,1% 4 x dziennie jednorazowa ekspozycja na szkodliwe warunki - nawiew 0,43 m/s przez 2 godziny (N=21)	nośnik 4 x dziennie jednorazowa ekspozycja na niekorzystne warunki - nawiew 0,43 m/s przez 2 godziny (N=19)	bd	randomizowane, podwójnie zaslepione

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

**Tab. 39. Kryteria włączenia i wyłączenia badań kortykosteroidów.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Kheirkhah 2015</b>	<p>≥18 lat,                      ZSO związane z chorobą gruczołów Meiboma,                      wynik barwienia rogówki fluoresceiną ≥ 4 w skali NEI (0-15) dla jednego lub obojga oczu,                      wynik z kwestionariusza OSDI &gt;22,                      dobry i stabilny stan zdrowia,                      normalna budowa powiek i brak problemów z ich zamykaniem.</p>	<p>stosowanie steroidów, antybiotyków lub soczewek kontaktowych 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania,                      zmiany dawki miejscowych preparatów przeciwzapalnych innych niż steroidy i tetracyklina doustna w ciągu 2 tygodni przed badaniem,                      stosowanie izotretynoiny (Accutane®) przez ostatnie 6 miesięcy,                      zespół Stevensa-Johnsona lub pemfigoid bliznowaciejący w historii choroby,                      zapalenie rogówki wywołane drobnoustrojami w historii (w tym zapalenie opryszczkowe),                      aktywne alergie oczne,                      alergia na aminoglikozydy, steroidy lub chlorek benzalkoniowy,                      jaskra w historii, ciśnienie wewnątrzgałkowe &gt;22 mmHg w każdym oku, jaskra u członka rodziny o pierwszym stopniu pokrewieństwa,                      ciąża lub karmienie piersią.</p>
<b>Pflugfelder 2004</b>	<p>≥18 lat                      zdiagnozowany ZSO od minimum 6 miesięcy,                      opóźniony klirens łzowy w minimum je dnym oku:                      ≥3 punkty w skali VAS,                      minimum jeden objaw &gt;30 mm w skali VAS w minimum jednym oku,                      wynik barwienia rogówki ≥3 w minimum je dnym oku.</p>	<p>przeciwwskazania do stosowania kropli z kortykosteroidami lub ich składników,                      choroba mogąca wpłynąć na wyniki badania,                      infekcje oczu,                      opryszczka w przeszłości,                      stosowanie soczewek kontaktowych,                      zamknięcie punktów łzowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy,                      systemowe stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy,                      miejscowe stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 2 miesięcy,                      stosowanie leków na inne choroby oczu niż ZSO,                      operacja oczu w ciągu ostatnich 6 miesięcy,                      udział w innym badaniu klinicznym,                      stosowanie terapii eksperymentalnej w ciągu ostatnich 30 dni,                      ciąża lub karmienie piersią.</p>
<b>Sheppard</b>	30 – 80 lat,	zespół Stevensa-Johnsona lub pemfigoid oczny,

<p><b>2014</b></p>	<p>zdiagnozowany ZSO, wynik testu Schirmera <math>\leq 10</math> mm/5 min w obu oczach, wynik barwienia rogówki <math>\geq 1</math> lub barwienia spojówki <math>\geq 1</math> lub wynik kwestionariusza OSDI <math>\geq 5</math> lub stosowanie sztucznych łez z minimum 2 razy dziennie, stała dawka leków przyjmowanych doustnie od minimum 1 miesiąca i podczas trwania badania, dobry i stabilny stan zdrowia.</p>	<p>stosowanie zatyczek punktów łzowych lub chirurgiczne zamknięcie kanalików łzowych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, stosowanie soczewek kontaktowych w ciągu 1 miesiąca przed badaniem, operacja wewnątrzgałkowa lub laserowa operacja gałki ocznej w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, poważna awitaminioza lub przedawkowanie witamin w prześrości, niestabilne dawki przyjmowanych witamin, niestabilna dawka przyjmowanych leków systemowych lub miejscowych, mogących wywoływać suchość oczu, nieprawidłowości rogówki mogące powodować choroby powierzchni gałki ocznej, stosowanie leków na jaskrę miejscowo lub doustnie, niestabilna cukrzyca, alergia lub nadwrażliwość na Lotemax<sup>®</sup>, Restasis<sup>®</sup> lub krople do oczu bez recepty, stosowanie miejscowo steroidów lub leku Restasis<sup>®</sup> w ciągu ostatniego 1 miesiąca, stosowanie miejscowo leków ocznych innych niż sztuczne łzy w ciągu 1 tygodnia przed rozpoczęciem badania, dysfunkcje wątroby, ciąża lub karmienie piersią.</p>
<p><b>Avunduk 2003</b></p>	<p><math>\geq 21</math> lat, zdiagnozowany ZSO, wynik testu Schirmera bez znieczulenia <math>\leq 7</math> mm/5 minut w minimum jednym oku, minimum jeden objaw powiązany z ZSO - swędzenie, pieczenie, rozmyte widzenie, uczucie ciała obcego w oku, suchość, światłowstręt, ból, łagodne, powierzchowne, miejscowe zapalenie rogówki, zdefiniowane punktowym barwieniem rogówki fluoresceiną z wynikiem <math>\geq 1</math> w minimum jednym oku (skala od 0 [brak] do 3 [ciężkie]).</p>	<p>rana, uszkodzenie oka, infekcja, zapalenie gałki ocznej niezwiązane z ZSO, operacja oczu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, stosowanie leczenia, które mogłoby wpłynąć na wynik badania (m.in. kortykosteroidy stosowane systemowo, immunosupresanty), stosowanie jakiegokolwiek leku miejscowo lub systemowo przez 1 tydzień przed rozpoczęciem badania, niekontrolowana choroba, znaczące złe samopoczucie, pacjentki po menopauzie stosujące zastępczą terapię hormonalną, ciąża, karmienie piersią.</p>

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

<p><b>Pinto-Fraga 2016</b></p>	<p>≥18 lat,  zdiagnozowany ZSO (w stopniu 2 - 4 w skali Dry Eye Severity Scheme 2007),  wynik barwienia rogówki fluoresceiną ≥1 w obu oczach,  wynik testu Schirmera bez znieczulenia ≤10 mm/5 min w obu oczach,  czas przerywania filmu łzowego ≤7 sekund w obu oczach,  ≥12 punktów w kwestionariuszu OSDI,  pogarszanie się objawów ZSO po ekspozycji na niekorzystne warunki,  stosowanie sztucznych łez,  stosowanie innych miejscowych lub systemowych leków tylko, jeśli rozpoczęto się minimum 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, a w trakcie trwania badania, nie zmieni się ich dawka,  wynik skorygowanego badania wzroku na poziomie ≤1,0 w skali logMAR.</p>	<p>zakażenie w obrębie oka lub poważne zapalenie powierzchni gałki ocznej niezwiązane z ZSO w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania,  aktywna choroba oczu poza ZSO,  niekontrolowana poważna choroba systemowa, która może mieć wpływ na funkcjonowanie oczu (poza zespołem Sjögrena),  uraz lub operacja oczu, które mogły wpłynąć na czułość rogówki,  odpowiednia dystrybucja łez w ciągu 6 miesięcy przed badaniem,  operacja lub zabieg oczny zaplanowany na czas trwania badania,  okluzja punktów łzowych w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania,  stosowanie soczewek kontaktowych w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub w trakcie badania,  stosowanie leków miejscowych poza tymi na ZSO,  stosowanie kropli z cyklosporyną w ciągu 3 miesięcy przed badaniem,  stosowanie kropli z kortykosteroidami w ciągu 1 miesiąca przed badaniem,  rozpoczęcie, przerwanie stosowania lub zmiana dawki leków antyhistaminowych, antycholinergicznym, β-blokerów, antydepresantów lub innych leków systemowych mogących mieć wpływ na film łzowy,  jaskra, ciśnienie wewnątrzgałkowe powyżej 22 mmHG w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania,  nadwrażliwość lub nietolerancja na jakąkolwiek substancję stosowaną w trakcie badania,  ciąża lub karmienie piersią,  stosowanie nieodpowiedniej antykoncepcji.</p>
--------------------------------	---	--

**Tab. 40. Opis populacji badań kortykosteroidów.**

Badanie	Grupa	N	Wiek, średnia (SD), lata	Płeć męska, n (%)	Zespół Sjögrena, n (%)	Stopień CFS w g zmo dyfikow anej skali oxfordzkiej, średnia (SD), [min-max]	O SDI, średnia (SD)	Wynik testu Schirmera, średnia (SD), mm/5 min, [min-max]	Wynik TBUT, średnia (SD), sekundy
<b>Kheirkhah 2015</b>	0,5% loteprednol (LE)	20	52 (12)	8 (40%)	bd	bd	52,0 (22,6)	5,8 (6,1)	2,9 (1,5)
	0,5% loteprednol + 0,3% tobramycyna (LE+TOB)	20	55 (13)	9 (45%)	bd	bd	59,7 (18,0)	5,7 (7,3)	2,8 (2,2)
	sztuczne łzy (AT)	20	57 (12)	5 (25%)	bd	bd	57,0 (21,3)	4,8 (3,7)	3,7 (2,1)
<b>Pflugfelder 2004</b>	0,5% loteprednol	32	57,6	12 (37,5%)	bd	bd	bd	9,16 (7,65)	bd
	nośnik	34	56,2	4 (11,8%)	bd	bd	bd	11,18 (9,70)	bd
<b>Sheppard 2014</b>	0,5% loteprednol + CsA	61	59,6 (12,1)	13 (23%)	bd	bd (wyniki w skali <i>National Eye Institute</i> )	30,8 (2,6)	prawe: 9,8 (1,2), lewe: 9,7 (1,1)	bd
	sztuczne łzy + CsA	57	57,9 (10,8)	12 (22%)	bd	bd (wyniki w skali <i>National Eye Institute</i> )	36,7 (3,0)	prawe: 10,7 (1,2), lewe: 9,6 (1,0)	bd
<b>Avunduk 2003</b>	fluorometolon (FML)	11	57,6 (12,4)	4 (36%)	bd	bd (inna skala)	bd	bd	bd
	flurbiprofen (FLU)	9	46,67 (8,66)	4 (44%)	bd	bd (inna skala)	bd	bd	bd



*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

	szuczne łzy (AT)	8	51,2 (12,4)	3 (38%)	bd	bd (inna skala)	bd	bd	bd
<b>Pinto-Fraga 2016</b>	0,1% fluorometolon	21	59,0 (95% CI: 55,23; 62,77)	4 (19%)	bd	3 (95% CI: 1,94; 2,72)	52,5 (95% CI: 49,1; 64,0)	5 (95% CI: 4,1; 6,3)	3,2 (95% CI: 2,4; 3,8)
	nośnik	19	60,3 (95% CI: 56,0; 64,74)	2 (11%)	bd	2 (95% CI: 1,57; 2,33)	54,5 (95% CI: 45,9; 61,6)	6 (95% CI: 4,1; 6,9)	3,2 (95% CI: 2,7; 4,2)

**Tab. 41. Punkty końcowe i wyniki badań kortykosteroidów.**

Badanie	Punkty końcowe	Wyniki
<b>Kheirkhah 2015</b>	wynik kwestionariusza OSDI, wynik kwestionariusza Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE), barwienie rogówki fluoresceiną, barwienie spojówki zielenią lizaminy, wynik testu Schirmera bez znieczulenia, czas przzerwania filmu łzowego.	<p>Zmiana długości włókien nerwowych rogówki po 4 tygodniach badania (mm/mm<sup>2</sup>):</p> <p>LE - z 15,5 na 17,4 (p&lt;0,05)            LE+TOB - z 17,1 na 19,1 (p&lt;0,05)            AT - z 18,4 na 19,1 (p&gt;0,05)</p> <p><i>Podział pacjentów w grupach ze względu na długość włókien nerwowych rogówki na podgrupę krótkich włókien i zbliżonych do normalnych - wynik po 4 tygodniach badania</i></p> <p>Wyniki kwestionariusza OSDI:            Podgrupa krótkich włókien:            LE - zmiana z 50,6 na 44,8 (p&gt;0,05)            LE+TOB - zmiana z 58,8 na 62,9 (p&gt;0,05)            AT - zmiana z 55,5 na 58,4 (p&gt;0,05)</p> <p>Podgrupa włókien zbliżonych do normalnych:            LE - zmiana z 53,3 na 47,8 (p&gt;0,05)            LE+TOB - zmiana z 60,5 na 51,0 (p&gt;0,05)            AT - zmiana z 58,3 na 40,3 (p&lt;0,05)</p> <p>Ocena powierzchni oka - kwestionariusz SANDE oparty na częstotliwości występowania objawów:            Podgrupa krótkich włókien:            LE - zmiana z 62,1 na 56,4 (p&gt;0,05)            LE+TOB - zmiana z 78,3 na 64,0 (p&gt;0,05)            AT - zmiana z 69,6 na 56,3 (p&gt;0,05)</p> <p>Podgrupa włókien zbliżonych do normalnych:            LE - zmiana z 59,8 na 47,4 (p&gt;0,05)            LE+TOB - zmiana z 77,5 na 67,5 (p&gt;0,05)</p>

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

	<p>AT - zmiana z 67,0 na 45,6 (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>Ocena powierzchni oka - kwestionariusz SANDE oparty na intensywności objawów: Podgrupa krótkich włókien: LE - zmiana z 55,9 na 59,4 (<math>p &gt; 0,05</math>) LE+TOB - zmiana z 65,1 na 65,8 (<math>p &gt; 0,05</math>) AT - zmiana z 58,8 na 55,1 (<math>p &gt; 0,05</math>) Podgrupa włókien zbliżonych do normalnych: LE - zmiana z 60,1 na 50,0 (<math>p &lt; 0,05</math>) LE+TOB - zmiana z 68,7 na 63,4 (<math>p &gt; 0,05</math>) AT - zmiana z 68,6 na 48,0 (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>Barwienie rogówki fluoresceiną: Podgrupa krótkich włókien: LE - zmiana z 6,5 na 5,5 (<math>p &gt; 0,05</math>) LE+TOB - zmiana z 6,5 na 6,9 (<math>p &gt; 0,05</math>) AT - zmiana z 6,8 na 6,6 (<math>p &gt; 0,05</math>) Podgrupa włókien zbliżonych do normalnych: LE - zmiana z 6,7 na 4,6 (<math>p &lt; 0,05</math>) LE+TOB - zmiana z 7,0 na 5,7 (<math>p &gt; 0,05</math>) AT - zmiana z 5,5 na 3,4 (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>Czas przzerwania filmu łzowego (sekundy): Podgrupa krótkich włókien: LE - zmiana z 2,9 na 2,4 (<math>p &gt; 0,05</math>) LE+TOB - zmiana z 2,6 na 2,9 (<math>p &gt; 0,05</math>) AT - zmiana z 2,8 na 2,8 (<math>p &gt; 0,05</math>) Podgrupa włókien zbliżonych do normalnych:</p>
--	---

		<p>LE - zmiana z 2,8 na 2,5 (<math>p&gt;0,05</math>)  LE+TOB - zmiana z 3,0 na 2,7 (<math>p&gt;0,05</math>)  AT - zmiana z 4,4 na 5,4 (<math>p&gt;0,05</math>)</p> <p>Barwienie spojówki zielenią lizaminy:  Podgrupa krótkich włókien:  LE - zmiana z 3,1 na 2,8 (<math>p&gt;0,05</math>)  LE+TOB - zmiana z 1,3 na 1,9 (<math>p&gt;0,05</math>)  AT - zmiana z 2,0 na 2,9 (<math>p&gt;0,05</math>)  Podgrupa włókien zbliżonych do normalnych:  LE - zmiana z 3,6 na 1,4 (<math>p&gt;0,05</math>)  LE+TOB - zmiana z 3,4 na 2,8 (<math>p&gt;0,05</math>)  AT - zmiana z 1,7 na 1,8 (<math>p&gt;0,05</math>)</p> <p>Test Schirmera (mm):  Podgrupa krótkich włókien:  LE - zmiana z 4,8 na 2,7 (<math>p&gt;0,05</math>)  LE+TOB - zmiana z 7,3 na 3,8 (<math>p&gt;0,05</math>)  AT - zmiana z 4,4 na 2,6 (<math>p&lt;0,05</math>)  Podgrupa włókien zbliżonych do normalnych:  LE - zmiana z 6,9 na 1,8 (<math>p&gt;0,05</math>)  LE+TOB - zmiana z 4,3 na 3,8 (<math>p&gt;0,05</math>)  AT - zmiana z 5,0 na 3,4 (<math>p&gt;0,05</math>)</p> <p>6 pacjentów zrezygnowało z badania przed wizytą po 4. tygodniu.  3 pacjentów (po 1 z każdej grupy) nie zjawili się na wizytę po 8. tygodniu.</p>
<b>Pflugfelder 2004</b>	objawy ZSO ocenione skalą VAS, ocena barwienia się rogówki fluoresceiną (skala 0-4),	<i>Różnica w wartości początkowej (dzień 0) i końcowej (4 tygodnie):</i> Obniżenie wartości najgorszego z objawów:

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

	<p>przekrwienie spojówek (skala 0-3), przekrwienie brzegów powiek (skala 0-3), bezpieczeństwo.</p>	<p>LE: -31,58 (p&lt;0,0001) placebo: -34,55 (p&lt;0,0001) pomiędzy grupami p&gt;0,5</p> <p>Barwienie rogówki fluoresceiną: interwencja: -0,65 (p&gt;0,05) placebo: -0,36 (p&gt;0,05) pomiędzy grupami p&gt;0,05</p> <p>Przekrwienie spojówki gałki ocznej: LE: -0,29 (p&lt;0,01) placebo: -0,06 (p&gt;0,05) pomiędzy grupami p&lt;0,05</p> <p>Przekrwienie spojówki tarczkowej: LE: -0,19 (p&gt;0,05) placebo: -0,06 (p&gt;0,05) pomiędzy grupami p&gt;0,05</p> <p>2 tygodnie po zakończeniu badania: Wartość najgorszego z objawów: LE: 10,06 (p&gt;0,05) placebo: 11,36 (p&lt;0,05) pomiędzy grupami p&gt;0,05</p> <p>Barwienie rogówki fluoresceiną: LE: 0,10 (p&gt;0,05) placebo: 0,24 (p&gt;0,05)</p>
--	--	--

		<p>między grupami <math>p &gt; 0,05</math></p> <p>Przekrwienie spojówki gałki ocznej: LE: 0,10 (<math>p &gt; 0,05</math>) placebo: 0,03 (<math>p &gt; 0,05</math>) między grupami <math>p &gt; 0,05</math></p> <p>Przekrwienie spojówki tarczki: LE: 0,03 (<math>p &gt; 0,05</math>) placebo: 0,06 (<math>p &gt; 0,05</math>) między grupami <math>p &gt; 0,05</math></p> <p>Brak istotnych różnic w stosowaniu sztucznych łez w obu grupach</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane:</u> LE: 30 zdarzeń u 15 pacjentów (46,9%), z czego 56,7% zdarzeń to zdarzenia związane z oczami (nasilenie pieczenia, zaczerwienienie, zamglone widzenie, uczucie ciała obcego w oku), 16,7% zdarzeń to działania niepożądane leku</p> <p>placebo: 25 zdarzeń u 17 pacjentów (50,0%), z czego 56% zdarzeń to zdarzenia związane z oczami (nasilenie pieczenia, zaczerwienienie, uczucie ciała obcego w oku), 23,5% zdarzeń to działania niepożądane leku</p> <p>Wystąpiły 4 poważne zdarzenia niepożądane, żadne nie było związane z leczeniem, dwoje pacjentów w ich wyniku przerwało badanie.</p>
<b>Sheppard 2014</b>	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> wynik kwestionariusza OSDI, ocena skuteczności w skali Likerta,	Kwestionariusz OSDI Wartość początkowa LE + CsA: $30,8 \pm 2,6$

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

	<p>barwienie zielenią lizaminy, barwienie fluoresceiną, test Schirmera.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> ogólna ocena pacjenta, wynik badania lampą szczelinową, ciśnienie wewnątrzgałkowe, badanie ostrości wzroku.</p>	<p>AT + CsA: 36,7±3,0 p&gt;0,05</p> <p><i>Po 14 dniach (rozpoczęcie stosowania cyklosporyny)</i> LE + CsA: 25,4±2,8 AT + CsA: 31,7±3,0 p&gt;0,05</p> <p><i>Po 30 dniach</i> LE + CsA: 22,5±2,7 p≤0,05 AT + CsA: 27,8±2,9 p&gt;0,05</p> <p><i>Po 60 dniach</i> LE + CsA: 20,3±2,8 p≤0,05 AT + CsA: 26,0±2,9 p&lt;0,01</p> <p>LE + CsA: pierwsze efekty skuteczności cyklosporyny po 15 dniach stosowania AT + CsA: pierwsze efekty skuteczności cyklosporyny po 45 dniach stosowania</p> <p><i>Test Schirmera (mm/5 min) - rozpoczęcie badania i po 60 dniach</i> LE + CsA: OD 9,8±1,2; 12,3±1,2; p&lt;0,5; mediana p&lt;0,05 OS 9,7±1,1; 11,5±1,1; p&lt;0,5; mediana p&lt;0,05 AT + CsA: OD 10,7±1,2; 11,8±1,3; p=0,5; mediana p&lt;0,5 OS 9,6±1,0; 11,1±1,2; p&lt;0,5; mediana p&lt;0,5</p> <p><i>Barwienie rogówki fluoresceiną</i> LE + CsA i AT + CsA po 60 dniach badania istotnie obniżyły ogólny wynik barwienia fluoresceiną.</p>
--	--	---

	<p><i>Barwienie zielenią lizaminy</i></p> <p>LE + CsA i AT + CsA po 60 dniach badania istotnie obniżyły ogólny wynik barwienia zielenią lizaminy.</p> <p>LE + CsA były bardziej skuteczne w obniżaniu wyniku niż AT + CsA</p> <p><i>Użycie dodatkowych sztucznych łez:</i></p> <p>W obu grupach użycie dodatkowych sztucznych łez zmalało (u większości pacjentów do 0).</p> <p><i>Ogólna ocena pacjenta:</i></p> <p>Brak istotnych różnic między grupami. W obu grupach istotna poprawa stanu pomiędzy dniem 30. a 60.</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane:</u></p> <p>Nie odnotowano istotnego podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego u żadnego pacjenta, <math>p &gt; 0,05</math></p> <p>Charakterystyka zdarzeń niepożądanych w obu grupach była podobna, <math>p &gt; 0,05</math>.</p> <p>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w obu grupach: wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, ból oczu, pogorszenie ostrości wzroku, przekrwienie spojówki i odczucia w oku odbiegające od normy.</p> <p>Nie wystąpiły: zaćma, hipotonia, zmętnienie torebki tylnej soczewki, komplikacje ran pooperacyjnych.</p> <p><i>Zmniejszenie uczucia klucia po użyciu cyklosporyny po 30 dniach</i></p> <p>LE + CsA: lepszy efekt <math>0,4 \pm 0,1</math></p> <p>AT + CsA: <math>0,7 \pm 0,1</math></p> <p>różnica między grupami <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><i>Zmniejszenie uczucia klucia po użyciu cyklosporyny po 60 dniach</i></p>
--	---



*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

		<p>LE + CsA: lepszy efekt <math>0,4 \pm 0,1</math>                  AT + CsA: <math>0,7 \pm 0,1</math>                  różnica między grupami <math>p &gt; 0,05</math></p> <p>Brak istotnych różnic wewnątrz i między grupami w redukcji pieczenia, zaczerwienienia i nie ostrego widzenia w dniu 30. i 60. <math>p &gt; 0,05</math>.</p>
<p><b>Avunduk 2003</b></p>	<p>Brak wyszczególnionych punktów końcowych, w badaniu oceniano:                  występowanie objawów ZSO,                  barwienie rogówki różem bengalskim                  barwienie rogówki fluoresceiną,                  cytologia impresyjna (komórki PAS+),                  barwienie ludzkiego antygenu leukocytarnego,</p>	<p><i>Występowanie objawów zespołu suchego oka:</i>                  Pacjenci z grupy FLM wykazywali istotnie mniej objawów zespołu suchego oka zarówno w 15., jak i 30. dniu badania w porównaniu do pacjentów z grupy AT (<math>p &lt; 0,05</math> w dniu 15. i <math>p &lt; 0,05</math> w dniu 30.) i FLU (<math>p &lt; 0,05</math> w dniu 15. i <math>p &lt; 0,05</math> w dniu 30.).</p> <p>W obrębie grupy FLM istotnie mniej objawów odnotowano u pacjentów w dniu 15. (<math>p &lt; 0,05</math>) i 30. (<math>p &lt; 0,05</math>) w porównaniu do dnia 0.</p> <p>Nie odnotowano żadnej innej istotnej różnicy w wynikach pacjentów w dniu 15. i 30. w obrębie danej grupy w porównaniu do dnia 0.</p> <p><i>Barwienie rogówki różem bengalskim:</i>                  Wynik był istotnie niższy w obrębie grupy FLM w dniu 15. (<math>p &lt; 0,05</math>) oraz w dniu 30. (<math>p &lt; 0,05</math>) w porównaniu do dnia 0.                  Wystąpiła istotna różnica w wyniku w grupie FLU pomiędzy dniem 0. a 15. (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p><i>Barwienie rogówki fluoresceiną:</i>                  W dniu 30. u pacjentów z grupy FLM odnotowano istotnie niższy wynik u pacjentów z grupy FLU (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>W obrębie grupy FLU wynik w dniu 15. był istotnie niższy niż w dniu 0. (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>W obrębie grupy FLM wystąpiło istotne obniżenie wyniku w dniu 15. (<math>p &lt; 0,05</math>) oraz dniu 30.</p>

		<p>(<math>p &lt; 0,05</math>) w porównaniu do dnia 0.</p> <p><i>Cytologia impresyjna:</i></p> <p>W dniu 15. u pacjentów z grupy FLM odnotowano znacząco więcej komórek PAS+ w porównaniu do grupy AT (<math>p &lt; 0,05</math>) i grupy FLU (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>W dniu 30. u pacjentów z grupy FLM odnotowano znacząco więcej komórek PAS+ w porównaniu do grupy AT (<math>p &lt; 0,001</math>) i grupy FLU (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>W obrębie grupy FLM odnotowano więcej komórek PAS+ w dniu 30. w porównaniu do dnia 0. (<math>p &lt; 0,05</math>) i dnia 15. (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p><i>Barwienie ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA):</i></p> <p>W dniu 15. pacjenci grupy FLM mieli niższy poziom komórek HLA+ w porównaniu do grupy AT (<math>p &lt; 0,05</math>) i grupy FLU (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>W dniu 30. pacjenci z grupy FLM mieli niższy poziom komórek HLA-DR+ w porównaniu do grupy AT (<math>p &lt; 0,05</math>) i grupy FLU (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p><i>Zdarzenia niepożądane:</i></p> <p>Żaden z pacjentów nie zrezygnował z badania z powodu działań niepożądanych leku.</p>
<p><b>Pinto - Fraga 2016</b></p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>wzrost wyniku barwienia rogówki fluoresceiną o 1 punkt po 2 godzinach ekspozycji na niekorzystne warunki oraz 24 godziny później</p> <p>redukcja objawów zespołu suchego oka w skali SANDE o 2 lub więcej.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>wynik OSDI,</p>	<p>Po 2 godzinach ekspozycji na niekorzystne warunki, więcej pacjentów ze wzrostem wyniku barwienia rogówki fluoresceiną odnotowano w grupie nośnika (63,1%, 95% CI: 38,6%; 82,7%) w porównaniu do grupy FLM (23,8%, 95% CI: 9,1%; 47,5%) (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>Po 24 godzinach od ekspozycji nie odnotowano istotnych różnic we wzroście wyniku barwienie rogówki fluoresceiną pomiędzy grupą nośnika (0,0%, 95% CI: 0,0%; 20,9%) a grupą FLM (14,3%, 95% CI: 3,7%; 37,3%) (<math>p &gt; 0,05</math>)</p> <p><i>Różnica w wyniku barwieniu rogówki fluoresceiną między 1. wizytą (dzień 0) a 2. wizytą (dzień 21.)</i></p>

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

	<p>ostrość widzenia, osmolarność łez, satisfakcja z leczenia, czas przzerwania filmu łzowego, barwienie spojówki zielenią lizaminy, badanie w lampie szczelinowej, test Schirmera, ciśnienie wewnątrzgałkowe, wynik oftalmoskopii.</p>	<p>FLM: spadek wyniku -1,47 (95% CI: -1,89; -1,05, p&lt;0,0001) nośnik: brak istotnej różnicy 0,00 (95% CI: -0,14; -0,14)</p> <p><i>Różnica w wyniku barwienia rogówki fluoresceiną między 2. wizytą (dzień 21.) a 3. (dzień 21. po 2 h ekspozycji na niekorzystne warunki)</i> FLM: brak istotnej różnicy 0,19 (95% CI: -0,02; 0,40, p&gt;0,05) nośnik: istotny wzrost 0,79 (95% CI: 0,45; 1,12)</p> <p>Brak istotnej różnicy między grupami w wyniku barwienia rogówki fluoresceiną po 1. wizycie: FLM: 2,33 (95% CI: 1,94; 2,72) nośnik: 1,95 (95% CI: 1,57; 2,33) p&gt;0,05</p> <p>Wyższy wynik barwienia rogówki w grupie nośnika po 2., 3. i 4. wizycie: 2. wizyta FLM: 0,86 (95% CI: 0,47; 1,25) nośnik: 1,95 (95% CI: 1,57; 2,33) p&lt;0,001 3. wizyta FLM: 1,05 (95% CI: 0,59; 1,51) nośnik: 2,58 (95% CI: 2,17; 2,98) p&lt;0,001 4. wizyta FLM: 0,90 (95% CI: 0,42; 1,39) nośnik: 2,37 (95% CI: 2,06; 2,68) p&lt;0,001</p> <p><i>Różnica efektywności między 1. wizytą (dzień 0) a 2. wizytą (dzień 21.)</i> interwencja: poprawa (p&lt;0,0001) stanu pacjenta - wyniki SANDE (ocena objawów), barwienia rogówki i spojówki oraz przekrwienia gałki ocznej nośnik: pogorszenie (p&lt;0,05) przekrwienia spojówki, czasu przzerwania filmu łzowego i wyniku SANDE w częstości występowania objawów</p>
--	--	---

	<p><i>Różnica efektywności między 2. wizytą (dzień 21.) a 3. wizytą (dzień 21. po 2 h ekspozycji na niekorzystne warunki)</i>  FLM: brak istotnej poprawy  nośnik: pogorszenie wyników barwienia rogówki i spojówki, przekrwienia gałki ocznej i czasu przerwania filmu łzowego (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p><i>Różnica efektywności między 3. wizytą (dzień 21. po 2 h ekspozycji na niekorzystne warunki) a 4. wizytą (dzień 22.)</i>  FLM: obniżenie wyniku barwienia spojówki i SANDI (<math>p &lt; 0,05</math>)  nośnik: obniżenie wyniku barwienia rogówki i spojówki i przekrwienia (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p><i>Zadowolenie z efektów leczenia po 2. wizycie (21. dzień):</i>  Wyższa satysfakcja w grupie FLM w porównaniu do nośnika (73,8±23,1 punktu vs. 47,5±34,0 punkty, <math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p><i>Zadowolenie z efektów leczenia po 4. wizycie (22. dzień):</i>  Wyższa satysfakcja w grupie FLM w porównaniu do nośnika (79,7±14,6 punktu vs. 46,4±30,3 punktu, <math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p>FLM: wzrost zadowolenia z leczenia o 33,8% (95% CI: 13,5%; 54,1%, <math>p &lt; 0,01</math>)  nośnik: spadek zadowolenia z leczenia o 6,1% (95% CI: -32,4; 20,3, <math>p &gt; 0,05</math>)  pomiędzy grupami <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><i>Podsumowanie</i>  FLM: stan rogówki nie pogorszył się po ekspozycji na niekorzystne warunki i pozostał stały w ciągu 24 godzin regeneracji (1,05 [95% CI: 0,59; 1,51] vs. 0,90 [95% CI: 0,42; 1,39], <math>p &gt; 0,05</math>)  nośnik: stan rogówki pogorszył się pod wpływem niekorzystnych warunków (1,95 [95% CI: 1,57; 2,33] vs. 2,58 [95% CI: 2,17; 2,98], <math>p &lt; 0,001</math>) i pozostał bez poprawy po 24 godzinach regeneracji (2,37 [95% CI: 2,06; 2,68], <math>p &gt; 0,05</math>)</p>
--	--

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

	<p><u>Zdarzenia niepożądane:</u></p> <p>Brak zdarzeń i działań niepożądanych.</p> <p>Brak istotnych zmian w ciśnieniu wewnątrzgałkowym.</p> <p>Nastąpiła poprawa czułości kontrastowej w wysokim (<math>p &lt; 0,05</math>) i niskim (<math>p &lt; 0,05</math>) kontraście w grupie FLM porównując wyniki po 1. i po 4. wizycie.</p>
--	--

## 8.23 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012r.)

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 03.08.2018 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup>
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup>
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 3.1
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 3.2
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 3.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	komparatorem leku Ikervis® był lek Restasis®, leki recepturowe w postaci kropli z cyklosporyną oraz kortykosteroidy w postaci kropli do oczu
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2 i 8.19
opis kw erend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.5
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1 i 8.20.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.4, 4.2.6, 8.20.5 i 8.20.6
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.3.3

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza kliniczna*

§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy
--	-------------

## SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS.....	18
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do analizy klinicznej.....	21
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT.....	24
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) włączonych do analizy klinicznej.....	35
Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane badań klinicznych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	40
Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	41
Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	43
Tab. 8. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) włączonych do opracowania.....	45
Tab. 9. Porównanie punktów końcowych badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) włączonych do analizy klinicznej.....	47
Tab. 10. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SANSIKA: wyniki dla zmiennych dychotomicznych.....	52
Tab. 11. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SANSIKA: wyniki analizy post-hoc dla zmiennych dychotomicznych.....	55
Tab. 12. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SANSIKA: zmiany wyników zmiennych ciągłych względem wartości wyjściowej.....	56
Tab. 13. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem w badaniu SANSIKA: zużycie preparatów sztucznych łez.....	57
Tab. 14. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®): odsetek pacjentów bez barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS=0) po 6 i 12 miesiącach leczenia w badaniu SANSIKA.....	58
Tab. 15. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SICCANOVE (populacja z umiarkowanym do ciężkiego ZSO): wyniki dla zmiennych dychotomicznych.....	61
Tab. 16. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu SICCANOVE (populacja z umiarkowanym do ciężkiego ZSO): zmiany wyników zmiennych ciągłych względem wartości wyjściowej.....	62
Tab. 17. Skuteczność cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: wyniki łącznej analizy danych z badań SANSIKA i SICCANOVE dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS-OSDI.....	63
Tab. 18. Bezpieczeństwo cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach stosowania na podstawie danych z badania SANSIKA i SICCANOVE.....	65
Tab. 19. Bezpieczeństwo cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) po 12 miesiącach stosowania na podstawie danych z badania SANSIKA.....	68
Tab. 20. Zestawienie skuteczności Ikervis® vs nośnik i Restasis® vs nośnik: punkty końcowe, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku.....	74



Tab. 21. Zestawienie bezpieczeństwa Ikervis® vs nośnik i Restasis® vs nośnik: zdarzenia/działania niepożądane, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku lub raportowane zarówno w badaniach leku Ikervis® jak i Restasis®.....	75
Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych, dla których uzyskano istotność statystyczną wyniku w badaniach leków Ikervis® i Restasis®.....	86
Tab. 23. Zdarzenia/działania niepożądane, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku lub raportowane zarówno w badaniach leku Ikervis® jak i Restasis®.....	87
Tab. 24. Potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem leku Ikervis® (źródło: strona internetowa EMA).....	91
Tab. 25. Charakterystyka badań pierwotnych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) włączonych do analizy klinicznej.....	131
Tab. 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań klinicznych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	135
Tab. 27. Ocena jakości badań klinicznych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	136
Tab. 28. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	139
Tab. 29. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) włączonych do opracowania.....	141
Tab. 30. Porównanie punktów końcowych badań pierwotnych cyklosporyny 0,05% (Restasis®) włączonych do analizy klinicznej.....	142
Tab. 31. Skuteczność cyklosporyny 0,05% (Restasis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia w badaniu Sall 2000: wyniki dla zmiennych dychotomicznych.....	145
Tab. 32. Skuteczność cyklosporyny 0,05% (Restasis®) w porównaniu z nośnikiem: zmiany wyników zmiennych ciągłych względem wartości wyjściowej.....	146
Tab. 33. Bezpieczeństwo cyklosporyny 0,05% (Restasis®) w porównaniu z nośnikiem (badanie Sall 2000).....	147
Tab. 34. Charakterystyka badań pierwotnych leków recepturowych w postaci kropli do oczu zawierających cyklosporynę.....	150
Tab. 35. Kryteria włączenia i wyłączenia badań leków recepturowych w postaci kropli zawierających cyklosporynę.....	153
Tab. 36. Opis populacji badań leków recepturowych w postaci kropli zawierających cyklosporynę.....	156
Tab. 37. Punkty końcowe i wyniki badań leków recepturowych w postaci kropli zawierających cyklosporynę.....	158
Tab. 38. Charakterystyka badań pierwotnych kortykosteroidów w postaci kropli do oczu.....	170
Tab. 39. Kryteria włączenia i wyłączenia badań kortykosteroidów.....	173
Tab. 40. Opis populacji badań kortykosteroidów.....	176
Tab. 41. Punkty końcowe i wyniki badań kortykosteroidów.....	178

## SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®), cyklosporyny 0,05% (Restasis®) oraz leków recepturowych w postaci kropli do oczu z cyklosporyną w zespole suchego oka (diagram PRISMA).....	32
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kortykosteroidów w postaci kropli do oczu w zespole suchego oka (diagram PRISMA).....	33
Ryc. 3. Zmiana wyniku CFS w trakcie 6-miesięcznej fazy randomizowanej w badaniu SANSIKA (źródło: publikacja z badania SANSIKA <sup>27</sup> ).....	56
Ryc. 4. Średni ( $\pm$ SE) wynik CFS podczas trwania badania SANSIKA (źródło: abstrakt konferencyjny Van Setten 2016).....	58
Ryc. 5. Średni ( $\pm$ SE) wynik OSDI podczas trwania badania SANSIKA (źródło: abstrakt konferencyjny Van Setten 2016).....	59
Ryc. 6. Mediana ogólnej oceny dyskomfortu ocznego w skali VAS podczas trwania badania SANSIKA (źródło: abstrakt konferencyjny Van Setten 2016).....	60
Ryc. 7. Wyniki łącznej analizy danych z badania SANSIKA i SICCANOVE dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS-OSDI po 6 miesiącach leczenia (źródło: abstrakt konferencyjny Messmer 2016).....	63
Ryc. 8. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: zdarzenia niepożądane oczu. Miara wyników: iloraz szans.....	68
Ryc. 9. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: zdarzenia niepożądane oczu. Miara wyników: różnica ryzyka.....	69
Ryc. 10. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: ciężkie zdarzenia niepożądane oczu. Miara wyników: iloraz szans.....	69
Ryc. 11. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: zdarzenia niepożądane oczu o dużym nasileniu. Miara wyników: iloraz szans.....	69
Ryc. 12. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: zdarzenia niepożądane oczu skutkujące przerwaniem leczenia. Miara wyników: iloraz szans.....	70
Ryc. 13. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: działania niepożądane oczu. Miara wyników: iloraz szans.....	70
Ryc. 14. Metaanaliza bezpieczeństwa cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w porównaniu z nośnikiem po 6 miesiącach leczenia: działania niepożądane oczu. Miara wyników: różnica ryzyka.....	70

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> [REDACTED] Cyklosporyna 0,1% (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2018.
- <sup>2</sup> Michelson P, Fox R. Overview of management of dry eye associated with Sjögren's syndrome. *Sjögren's Syndrome* 2011, 179-201.
- <sup>3</sup> [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php); dostęp: 06.10.2017
- <sup>4</sup> Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*, 358, j4008.
- <sup>5</sup> AMSTAR Checklist, [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) dostęp: 06.03.2018
- <sup>6</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
- <sup>7</sup> Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane, rozdział 8.5. <http://handbook-5-1.cochrane.org/> [dostęp 2.03.2018]
- <sup>8</sup> Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- <sup>9</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- <sup>10</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5> [dostęp 2.03.2018 r.]
- <sup>11</sup> Baiza-Durán L, Medrano-Palafox J, Hernández-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Félix Alaníz-de La OJ, Author A, et al. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2010;94(10):1312-1315.
- <sup>12</sup> Jain AK, Sukhija J, Dwedi S, Sood A, Author A, Department o, et al. Effect of topical cyclosporine on tear functions in tear-deficient dry eyes. *Annals of Ophthalmology* 2007;39(1):19-25.
- <sup>13</sup> Schrell C, Cursiefen C, Kruse F, Jacobi C. [Topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of keratoconjunctivitis sicca]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229(5):548-553.
- <sup>14</sup> Shah S, Badhu BP, Lavaju P, Chaudhary S, Sinha AK, Author A, et al. Efficacy of topical carboxymethyl cellulose 0.5% and cyclosporine A 0.05% in dry eye syndrome. *Cogent Medicine* 2017;4(1).
- <sup>15</sup> Moon JW, Lee HJ, Shin KC, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2007;21(4):189-194.
- <sup>16</sup> Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41(3):293-302.
- <sup>17</sup> Quintana-Hau J, Cruz-Olmos E, Lopez-Sanchez M, Sanchez-Castellanos V, Baiza-Duran L, Gonzalez J, Tornero-Montano R. Characterization of the Novel Ophthalmic Drug Carrier Sophisen in Two of Its Derivatives: 3A Ofteno™ and Modusik-A Ofteno™. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2005;31:263-269.

<sup>18</sup> Kheirkhah A, Dohlman T, Amparo F, Arnoldner M, Jamali A, Hamrah P, Dana R. Effects of Corneal Nerve Density on the Response to Treatment in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2015;122(4):662-668.

<sup>19</sup> Pflugfelder S, Maskin S, Anderson B, Chodosh J, Holland E, De Paiva C, Bartels S, Micuda T, Proskin H, Vogel R. Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Multicenter Comparison of Loteprednol Etabonate Ophthalmic Suspension, 0.5%, and Placebo for Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in Patients With Delayed Tear Clearance. *American Journal Of Ophthalmology* 2004;138(3):444-457.

<sup>20</sup> Sheppard J, Donnenfeld E, Holland E, Slonim C, Solomon R, Solomon K, McDonald M, Perry H, Lane S, Pflugfelder S, Samudre S. Effect of Loteprednol Etabonate 0.5% on Initiation of Dry Eye Treatment With Topical Cyclosporine 0.05%. *Eye & Contact Lens*. 2014;40(5):289-296.

<sup>21</sup> Avunduk A, Avunduk M, Varnell E, Kaufman H. The Comparison of Efficacies of Topical Corticosteroids and Nonsteroidal Antiinflammatory Drops on Dry Eye Patients: A Clinical and Immunocytochemical Study *American Journal Of Ophthalmology*. 2003;136(4):593-602.

<sup>22</sup> Pinto-Fraga J, López-Miguel A, González-García M, Fernández I, López-de-la-Rosa A, Enríquez-de-Salamanca A, Stern M, Calonge M. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress. *Ophthalmology*. 2016;123(1):141-153.

<sup>23</sup> Lin T, Gong L. Topical Fluorometholone Treatment for Ocular Dryness in Patients With Sjogren Syndrome. *Medicine*. 2015;94(7):e551.

<sup>24</sup> Patane M, Cohen A, From S, Torkildsen G, Welch D, Ousler III G. Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial. *Clinical Ophthalmology*. 2011;5:633-643.

<sup>25</sup> European Medicines Agency. Ikervis (ciklosporin). Date of issue of marketing authorisation valid throughout the European Union.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002066/human\\_med\\_001851.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002066/human_med_001851.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [dostęp 2.03.2018]

<sup>26</sup> Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

<sup>27</sup> Leonardi A, Van SG, Amrane M et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:287-296.

<sup>28</sup> Baudouin C, Sainz de la Maza M, Amrane M, Garrigue JS, Ismaili D, Figueiredo F, Leonardi A. One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(6):678-685.

<sup>29</sup> Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, Ismaili D, Amrane M, Garrigue JS, Bonini S, Leonardi A. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(5):520-530.

<sup>30</sup> Ikervis: EPAR - Public assessment report.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002066/human\\_med\\_001851.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002066/human_med_001851.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [dostęp 2.03.2018]

<sup>31</sup> Skala oksfordzka.

<http://www.mp.pl/okulistyka/praktyka/klasyfikacje/126198,skala-oksfordzka> [dostęp 2.03.2018]

<sup>32</sup> Szafflik J, Ambroziak A. Diagnostyka zespołu suchego oka w praktyce okulistycznej. [http://www.leksykon.com.pl/images/PDF/zso\\_2007.pdf](http://www.leksykon.com.pl/images/PDF/zso_2007.pdf) [dostęp 2.03.2018]

<sup>33</sup> Ambroziak A. Program edukacyjny „Kompedium Okulistyki”. Ciężki zespół suchego oka - epidemiologia i klasyfikacja na podstawie aktualnych wytycznych Oddsey Algorytm. *Okulistyka Zeszyt* 1'2014(25).

- <sup>34</sup> Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols JJ. Reliability of grading lissamine green conjunctival staining. *Cornea*. 2006;25(6):695-700.
- <sup>35</sup> Ambroziak A, Różycki R. Program edukacyjny „Kompendium Okulistyki”. *Suche Oko. Okulistyka Zeszyt 4.*, grudzień 2008.
- <sup>36</sup> Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol*. 2008 Mar;2(1):31-55.
- <sup>37</sup> Van Nispen RM, de Boer MR, van Rens GH: Additional psychometric information and vision-specific questionnaires are available for age-related macular degeneration. *Qual Life Res* 2009;18(1):65-69.
- <sup>38</sup> Mangione CM. Version 2000. The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (VFQ-25). NEI VFQ-25 Scoring Algorithm - August 2000.  
[https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/manual\\_cm2000.pdf](https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/manual_cm2000.pdf) [dostęp 2.03.2018]
- <sup>39</sup> Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. Performance and repeatability of the NEI-VFQ-25 in patients with dry eye. *Cornea*. 2002;21(6):578-83.
- <sup>40</sup> Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD: Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol* 1998, 116, 1496-1504.
- <sup>41</sup> National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire - 25 (VFQ-25) version 2000. (SELF-ADMINISTERED FORMAT). [https://nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/vfq\\_sa.pdf](https://nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/vfq_sa.pdf) [dostęp 2.03.2018]
- <sup>42</sup> Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:94-101.
- <sup>43</sup> Van Setten G, Figueiredo F, Leonardi A, Amrane M, Garrigue JS, Ismaili D, Baudouin C. Safety and efficacy of cyclosporine A 1 mg/mL cationic emulsion (CsA CE) over 12 months in patients with severe dry eye disease (DED) in the SANSIKA phase III trial. The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 1-5 May 2016. A0074.
- <sup>44</sup> Leonardi A, Amrane M, Garhofer G, Labetoulle M, Sainz de la Maza M. Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease. 32nd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress. 1-5 march 2017.
- <sup>45</sup> Charakterystyka Produktu leczniczego Ikervis [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150319131066/anx\\_131066\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150319131066/anx_131066_pl.pdf) [dostęp 2.03.2018]
- <sup>46</sup> Messmer E, Leonardi A, Amrane M, et al. Pooling of two randomized Phase III clinical trials of ciclosporin 1 mg/mL cationic emulsion (CsA CE) as a treatment for severe keratitis in patients with dry eye disease (DED). ARVO Annual Meeting Abstract, September 2016.
- <sup>47</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Cetalkonium\\_chloride](https://en.wikipedia.org/wiki/Cetalkonium_chloride) [dostęp 2.03.2018]
- <sup>48</sup> Lallemand F, Daull P, Benita S, Buggage R, Garrigue JS. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, Novasorb. *J Drug Deliv*. 2012.
- <sup>49</sup> Lallemand F, Daull P, Garrigue JS. Development of a cationic nanoemulsion platform (Novasorb) for ocular delivery; J das Neves, B Sarmiento Editors, *Mucosal delivery of biopharmaceuticals*, Springer Science New York 2014.
- <sup>50</sup> Kluk M., Sznitowska M. Substancje pomocnicze w lekach do oczu.  
<http://www.ptfarm.pl/pub/File/Farmacja%20Polska/2010/08-2010/09%20Leki%20do%20oczu.pdf> [dostęp 2.03.2018]
- <sup>51</sup> Tarcha PJ. *Polymers for controlled drug delivery*. Wydane w 1991 r. przez CRC Press.  
<https://books.google.pl/books?id=A73NI1TmS7wC&pg=PA198&lpq=PA198&dq=poloksamer+188+eye+drops&source=bl&ots=4GS0wXRtOH&sig=eagkZXiKphv9IcaWvVmdYFIal0&hl=pl&sa=X&ved=0ahUKEwJP>

sfGKzvLNAhUGkSwKHWr4AwsQ6AEIMjAC#v=onepage&q=poloksamer%20188%20eye%20drops&f=false [dostep 2.03.2018]

<sup>52</sup> Daull P, Lallemand F, Philips B, Lambert G, Buggage R, Garrigue JS. Distribution of cyclosporine A in ocular tissues after topical administration of cyclosporine A cationic emulsions to pigmented rabbits. *Cornea*. 2013;32(3):345-54.

<sup>53</sup> Liang H, Baudouin C, Daull P, Garrigue JS, Buggage R, Brignole-Baudouin F. In vitro and in vivo evaluation of a preservative-free cationic emulsion of latanoprost in corneal wound healing models. *Cornea*. 2012;31(11):1319-29.

<sup>54</sup> Agarwal P, Rupenthal ID. Modern approaches to the ocular delivery of cyclosporine A. *Drug Discovery Today* 2016;21:977-988.

<sup>55</sup> Straub M, Bron A, Muselier-Mathieu A, Creuzot-Garcher C. Long-term outcome after topical ciclosporin in severe dry eye disease with a 10-year follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:1547-1550.

<sup>56</sup> DEWS. Design and conduct of clinical trials: report of the Clinical Trials Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:153-162.

<sup>57</sup> Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY, et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease - A randomised comparative study. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37:589-598.

<sup>58</sup> Daull P, Lallemand F, Garrigue JS. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66:531-541.

<sup>59</sup> Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004;23:762-770.

<sup>60</sup> Johnson ME. The association between symptoms of discomfort and signs in dry eye. *Ocul Surf*. 2009;7:199-211.

<sup>61</sup> Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1168-1176.

<sup>62</sup> Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, Caffery B, Bookman A, Slomovic A. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2004;39:767-771.

<sup>63</sup> Ikervis assessment report EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002066/WC500186592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002066/WC500186592.pdf) [dostep 2.03.2018]

<sup>64</sup> Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's Syndrome-associated dry eye: An evidence-based review. *Ophthalmology* 2011;118:1242-1252.

<sup>65</sup> Alves M, Fonseca EC, Alves MF et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul Surf* 2013;11:181-192.

<sup>66</sup> Giurtin C, Ostas A, Cojocaru VM, Walsh SB, Isenberg DA. Advances in the treatment of ocular dryness associated with Sjogrens syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:321-327.

<sup>67</sup> Deveney, T. & Asbell, P. A. (2018). Patient and physician perspectives on the use of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% for the management of chronic dry eye. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 12, 569.

<sup>68</sup> Nebbioso M, Fameli V, Gharbiya M, Sacchetti M, Zicari AM, Lambiase A. Investigational drugs in dry eye disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:1437-1446.

<sup>69</sup> Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, Mastropasqua A, Merlo D, Bonini S. Systematic review of randomised clinical trials on topical ciclosporin A for the treatment of dry eye disease. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1016-1022.

- <sup>70</sup> Shih, K. C., Lun, C. N., Jhanji V., Thong, B. Y. H., & Tong, L. (2017). Systematic review of randomized controlled trials in the treatment of dry eye disease in Sjogren syndrome. *Journal of Inflammation*, 14(1), 26.
- <sup>71</sup> Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ocul Surf* 2015;13:213-225.
- <sup>72</sup> Zhou XQ, Wei RL. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2014;33:760-767.
- <sup>73</sup> Altıparmak UE, Acar DE, Ozer PA et al. Topical cyclosporine A for the dry eye findings of thyroid orbitopathy patients. *Eye (Lond)* 2010;24:1044-1050.
- <sup>74</sup> Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005;112:1790-1794.
- <sup>75</sup> Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ, De Jean MS, Goguel A. Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:761-769.
- <sup>76</sup> Boynton GE, Raoof D, Niziol LM, Hussain M, Mian SI. Prospective Randomized Trial Comparing Efficacy of Topical Loteprednol Etabonate 0.5% Versus Cyclosporine-A 0.05% for Treatment of Dry Eye Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cornea* 2015;34:725-732.
- <sup>77</sup> Chen M, Gong L, Sun X et al. A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:361-366.
- <sup>78</sup> Demiryay E, Yaylali V, Cetin EN, Yildirim C. Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome. *Eye Contact Lens* 2011;37:312-315.
- <sup>79</sup> Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW, Wittpenn JR, McDonald MB, Perry HD. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1095-1100.
- <sup>80</sup> Fakhraie G, Lopes JF, Spaeth GL, Almodin J, Ichhpujani P, Moster MR. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% (Restasis) following glaucoma surgery. *Clin Exp Ophthalmol* 2009;37:842-848.
- <sup>81</sup> Fan W-S, Hung H-L, Liao H-P, Lai N-S. Topical cyclosporine therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogrens' syndrome. *Tzu Chi Medical Journal* 2003;15:85-89.
- <sup>82</sup> Galatoire O, Baudouin C, Pisella PJ, Brignole F. [Flow cytometry in impression cytology during keratoconjunctivitis sicca: effects of topical cyclosporin A on HLA DR expression]. *J Fr Ophtalmol* 2003;26:337-343.
- <sup>83</sup> Guzey M, Karaman SK, Satıcı A, Ozardalı I, Sezer S, Bozkurt O. Efficacy of topical cyclosporine A in the treatment of severe trachomatous dry eye. *Clin Exp Ophthalmol* 2009;37:541-549.
- <sup>84</sup> Guzey M, Satıcı A, Karaman SK, Ordu lu F, Sezer S. The effect of topical cyclosporine A treatment on corneal thickness in patients with trachomatous dry eye. *Clin Exp Optom* 2009;92:349-355.
- <sup>85</sup> Huang JF, Yafawi R, Zhang M et al. Immunomodulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-690,550) in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119:e43-e50.
- <sup>86</sup> Jackson MA, Burrell K, Gaddie IB, Richardson SD. Efficacy of a new prescription-only medical food supplement in alleviating signs and symptoms of dry eye, with or without concomitant cyclosporine A. *Clinical Ophthalmology* 2011;5:1201-1206.

- 
- <sup>97</sup> Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5081-5089.
- <sup>98</sup> Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:206-213.
- <sup>99</sup> Kim HS, Kim T, Kim JH, Yoon KC, Hyon JY, Shin KU, Choi CY. Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of a Novel Cyclosporin A Nanoemulsion in the Treatment of Dry Eye Syndrome. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;33(7):530-538.
- <sup>90</sup> Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-1496.
- <sup>91</sup> Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK, Author A, Schepens Eye Research I, Boston MAUS, et al. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Archives of Ophthalmology* 2002;120(3):330-37.
- <sup>92</sup> Liew SH, Nichols KK, Klammer KJ, Li JZ, Zhang M, Foulks GN. Tofacitinib (CP-690,550), a Janus kinase inhibitor for dry eye disease: results from a phase 1/2 trial. *Ophthalmology* 2012;119:1328-1335.
- <sup>93</sup> Park Y, Song JS, Choi CY, Yoon KC, Lee HK, Kim HS. A Randomized Multicenter Study Comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% Sodium Hyaluronate with 0.05% Cyclosporine in the Treatment of Dry Eye. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2017;33:66-72.
- <sup>94</sup> Pisella, P. J., Labetoulle, M., Doan, S., Cochener-Lamard, B., Amrane, M., Ismail, D. ... & Baudouin, C. (2018). Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early access program. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 12, 289.
- <sup>95</sup> Rao SN. Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:157-164.
- <sup>96</sup> Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM. An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. *Eye Contact Lens* 2006;32:21-26.
- <sup>97</sup> Small DS, Acheampong A, Reis B et al. Blood concentrations of cyclosporin a during long-term treatment with cyclosporin a ophthalmic emulsions in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:411-418.
- <sup>98</sup> Stonecipher K, Torkildsen G, Ousler G, Morris S, Villanueva L, Hollander D. The IMPACT study: a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10 :887-895.
- <sup>99</sup> Tauber J. A dose-ranging clinical trial to assess the safety and efficacy of cyclosporine ophthalmic emulsion in patients with keratoconjunctivitis sicca. The Cyclosporine Study Group. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:969-972.
- <sup>100</sup> Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Feuer WJ, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-496.
- <sup>101</sup> Kwestionariusz diagnostyczny: wskaźnik choroby powierzchni oka OSDI.  
<http://www.mp.pl/okulistyka/praktyka/kwestionariusze/100671,kwestionariusz-diagnostyczny-wskaznik-choroby-powierzchni-oka-osdi> [dostęp 2.03.2018]
- <sup>102</sup> Kwestionariusz diagnostyczny: [https://nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/vfq\\_sa.pdf](https://nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/vfq_sa.pdf) [dostęp 2.03.2018]
-



<sup>103</sup> Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-639.

<sup>104</sup> Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-974.