

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

Analiza problemu decyzyjnego



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]

Niniejsza wersja analizy jest wersją II, zawierającą zmiany sugerowane:

1. w piśmie Prezesa AOTMiT (datowanym na 30.11.2017 roku; sygnatura OT.4330.2.2017.AKP.4) informującym o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (zwanym dalej pismem dot. minimalnych wymagań);
2. podczas spotkania z analitykami Agencji w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT do analiz zostały włączone dwa dodatkowe komparatory nierefundowane:

- leki recepturowe – cyklosporyna w kroplach do oczu,
- steroidy w kroplach do oczu.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	8
STRESZCZENIE	9
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	12
2.1.1 Etiologia i patogenez.....	12
2.1.2 Rozpoznawanie	13
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	21
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	22
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne.....	23
2.1.5.1 Refundowane technologie medyczne w ZSO.....	37
2.1.5.2 Produkty dopuszczone do obrotu w Polsce	37
2.2 Wybór populacji docelowej	39
3 Interwencja - Cyklosporyna (Ikervis®)	40
3.1 Charakterystyka interwencji.....	40
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	40
3.1.2 Mechanizm działania	41
3.1.3 Podstawy farmakokinetyczne działania leku	41
3.1.4 Zarejestrowane wskazania.....	42
3.1.5 Dawkowanie.....	42
3.1.5.1 Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów	42
3.1.6 Sposób podawania.....	42
3.1.7 Przeciwwskazania.....	43
3.1.8 Przedawkowanie	43
3.1.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	43
3.1.10 Działania niepożądane	43
3.1.11 Monitorowanie stosowania technologii	45
3.1.11.1 Kompetencje personelu	45
3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach.....	45

3.2.1	Wnioskowane warunki refundacji dla cyklosporyny (Ikervis®).....	46
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Ikervis®.....	46
3.2.3	Rekomendacje refundacyjne.....	53
3.2.3.1	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	53
3.2.3.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych preparatu Ikervis®.....	54
3.3	Komparatory.....	55
3.3.1	Pierwotne rozważania dotyczące wyboru komparatora.....	55
3.3.2	Pierwotne uzasadnienie wyboru leku Restasis® jako komparatora.....	56
3.3.3	Stanowisko AOTMiT w sprawie wyboru właściwego komparatora.....	57
3.3.4	Krople do oczu z cyklosporyną przygotowywane jako lek recepturowy.....	58
3.3.4.1	Lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną – w piśmiennictwie polskim	58
3.3.4.2	Lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną – w piśmiennictwie europejskim.....	60
3.3.4.3	Lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną – w badaniu rzeczywistości stosowania w Polsce.....	63
3.3.5	Krople do oczu z kortykosteroidami.....	66
3.3.5.1	Krople do oczu z kortykosteroidami w leczeniu ZSO – przegląd podręczników farmakologii i okulistyki.....	68
3.3.5.2	Krople do oczu z kortykosteroidami w leczeniu ZSO – w wytycznych klinicznych	72
3.3.6	Charakterystyka komparatorów.....	72
3.3.7	Podsumowanie wyboru komparatorów.....	75
3.3.7.1	Lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu.....	75
3.3.7.2	Steroidy w kroplach do oczu.....	75
3.4	Efekty zdrowotne.....	77
3.5	Rodzaj i jakość dowodów.....	78
4	Podsumowanie.....	81
5	Aneks.....	83
5.1	Jakość danych i klasyfikacja siły zaleceń uwzględnione w wytycznych.....	83
5.2	Wskazania rejestracyjne produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu.....	84
5.3	Badanie rzeczywistości stosowania leku recepturowego – cyklosporyna w kroplach do oczu – w Polsce: ankieta skierowana do okulistów.....	87

5.4 Badanie rzeczywistości stosowania leku recepturowego – cyklosporyna w kroplach do oczu – w Polsce: ankieta skierowana do farmaceutów.....	88
5.5 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	90
SPIS TABEL.....	91
SPIS RYCIN.....	93
PIŚMIENNICTWO.....	94

SKRÓTY I AKRONIMY

ADDE	Zespół suchego oka spowodowany niedoborem wodnej składowej filmu łzowego (ang. <i>aqueous tear deficiency dry eye</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CFS	Barwienie rogówki fluoresceiną (ang. <i>corneal fluorescein staining</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DEWS	Międzynarodowe warsztaty dotyczące suchego oka (ang. <i>International Dry Eye Workshop</i>)
EDE	Zespół suchego oka spowodowany nadmiernym parowaniem filmu łzowego (ang. <i>evaporative dry eye</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OSDI	Wskaźnik zaburzeń powierzchni oka (ang. <i>ocular surface disease index</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TBUT	Czas przerwania filmu łzowego (ang. <i>tear film break-up time</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania
ZSO	Zespół suchego oka

STRESZCZENIE

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania cyklosporyny (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.¹

Zespół suchego oka (ZSO) jest wieloczynnikową chorobą łez i powierzchni oka, której wynikiem są: objawy dyskomfortu oczu, zaburzenia widzenia oraz niestabilność filmu łzowego, która może skutkować uszkodzeniem powierzchni oka. Towarzyszy mu również zwiększona osmolarność filmu łzowego i stan zapalny powierzchni oka. ZSO jest jednym z najczęściej spotykanych schorzeń w praktyce okulistycznej. W ciężkim przypadku ZSO objawy choroby znacznie utrudniają choremu normalne funkcjonowanie.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w przypadku zespołu suchego oka należy leczyć każdy czynnik wywołujący, który poddaje się leczeniu, ponieważ u chorych z objawami ZSO etiologia jest zwykle wieloczynnikowa.

Chorobowość ZSO według dostępnych badań jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 0,1% do 35%. Tak duża rozbieżność jest spowodowana m.in. różnymi kryteriami definiującymi ZSO, samoleczeniem pacjentów bez udziału lekarza lub bagatelizowaniem objawów przez pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby.

Od marca 2015 roku w Europie zarejestrowany jest nowy lek - Ikervis® (cyklosporyna 0,1% do stosowania na gałkę oczną) we wskazaniu „leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez”.

Substancją czynną produktu leczniczego Ikervis® jest cyklosporyna - cykliczny polipeptyd immunomodulujący o działaniu immunosupresyjnym. Wykazano, że cyklosporyna ma działanie przeciwzapalne oraz, że hamuje reakcje odporności komórkowej. Działanie przeciwzapalne cyklosporyny uzasadnia stosowanie jej u pacjentów z zespołem suchego oka czyli stanu, w którym jako najważniejszy mechanizm patogenezy uważa się przewlekły stan zapalny.

Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Ikervis® obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) przy odpłatności ryczałtowej pacjentów.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednim komparatorem dla leku Ikervis® w ramach raportu HTA jest lek Restasis®. W ramach analizy klinicznej porównanie leków Ikervis® i Restasis® zostanie przeprowadzone na podstawie wyników klinicznie istotnych punktów końco-

wych dotyczących przebiegu/nasilenia choroby, zależnej od zdrowia jakości życia oraz zdarzeń/działań niepożądanych.

Niniejsza wersja analizy jest wersją II, zawierającą zmiany sugerowane:

1. w piśmie Prezesa AOTMiT informującym o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (zwanym dalej pismem dot. minimalnych wymagań; datowane na 30.11.2017 roku; sygnatura OT.4330.2.2017.AKP.4);
2. podczas spotkania z analitykami Agencji w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT do analiz zostaną włączone dwa dodatkowe komparatory nierefundowane:

- leki recepturowe - cyklosporyna w kroplach do oczu,
- steroidy w kroplach do oczu.

1 Cel analizy

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania cyklosporyny (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące elementy:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- charakterystykę wnioskowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.¹

¹ PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcome, studies).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zespół suchego oka (ZSO) jest wieloczynnikową chorobą łez i powierzchni oka, której wynikiem są: objawy dyskomfortu oczu, zaburzenia widzenia oraz niestabilność filmu łzowego, która może skutkować uszkodzeniem powierzchni oka. Towarzyszy mu również zwiększona osmolarność filmu łzowego i stan zapalny powierzchni oka. ZSO jest jednym z najczęściej spotykanych schorzeń w praktyce okulistycznej. W ciężkim przypadku ZSO objawy choroby znacznie utrudniają choremu normalne funkcjonowanie oraz mogą prowadzić do trwałych uszkodzeń powierzchni rogówki.⁹

Zgodnie z obowiązująca w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 zespół suchego oka przypisany jest do kodu H04.1 obejmującego Inne zaburzenia gruczołu łzowego w tym:

- łzawienie spowodowane zaburzeniami gruczołu łzowego,
- zespół suchego oka,
- torbiel gruczołu łzowego,
- zanik gruczołu łzowego.²

2.1.1 Etiologia i patogenеза

Występują dwa główne typy zespołu suchego oka: spowodowany nadmiernym parowaniem filmu łzowego (ang. *Evaporative dry eye*, EDE) oraz spowodowany niedoborem wodnej składowej filmu łzowego (ang. *Aqueous Tear Deficiency Dry Eye*, ADDE).

Postać EDE może być spowodowana m.in.: stanem zapalnym gruczołów Meiboma, które są odpowiedzialne za wytwarzanie części lipidowej warstwy łzowej, która spowalnia odparowanie filmu łzowego. Funkcja gruczołu łzowego w tym typie choroby jest niezaburzona. Postać ADDE jest spowodowana zaburzeniem gruczołu łzowego, który nie jest w stanie zapewnić wystarczającej objętości i przepływu wodnej części warstwy łzowej.

Jako najważniejszy mechanizm patogenезы ZSO uważa się przewlekły stan zapalny. W wyniku stanu zapalnego następuje spadek ilości komórek kubkowych, które odpowiadają za produkcję śluzu chroniącego oko. W efekcie następuje niestabilność filmu łzowego, która wywołuje hiperosmolarność oraz zmianę flory bakteryjnej oka. Zmiana flory wywołuje stan zapalny powieki oraz zmiany w warstwie lipidowej co zwiększa niestabilność filmu łzowego. Hiperosmolarność jest przyczyną uszkodzeń komórek gałki ocznej, które wywołują uwolnienie kolejnych czynników zwiększających stan zapalny. Jest to tak zwane błędne koło wywołujące przewlekły stan zapalny.³

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia ZSO zalicza się:

- przebyte operacje powiek i oczu,

- wiek >40 lat,
- płeć żeńska,
- stosowanie leków takich jak:
 - leki antyarytmiczne np. dyzopiramid,
 - leki przeciwhistaminowe np. hydroksyzyna, difenhydramina,
 - leki na chorobę Parkinsona np. benzotropina,
 - leki przeciwpsychotyczne np. haloperidol,
 - leki przeciwskurczowe np. tolterodin,
 - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne np. nortryptylina,
 - diuretyki np. hydrochlorotiazyd,
 - β -blokery np. metoprolol,
 - retinoidy np. izotretynoina,
 - hormonalna terapia zastępcza,
 - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny np. fluoksetyna,
 - chemioterapia układowa np. 5-fluorouracyl,
- występowanie niektórych chorób układowych takich jak:
 - niedobór androgenów,
 - przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C,
 - moczówka prosta,
 - cukrzyca,
 - pierwotna żółciowa marskość wątroby,
 - łuszczyca,
 - reumatoidalne zapalenie stawów,
 - trądzik różowaty,
 - zespół Sjögrena,
 - toczeń rumieniowaty,
 - choroby tarczycy,
 - niedobór witaminy A,
- palenie papierosów,
- niska zawartość kwasów omega-3 w diecie,
- zmęczenie oka spowodowane nadmierną pracą przy monitorze,
- częste narażenie na niekorzystne warunki środowiska (kurz, suche powietrze, urządzenia chłodzące oraz grzewcze),
- korzystanie z soczewek kontaktowych,
- guzy spojówek lub powiek.^{9,28}

2.1.2 Rozpoznawanie

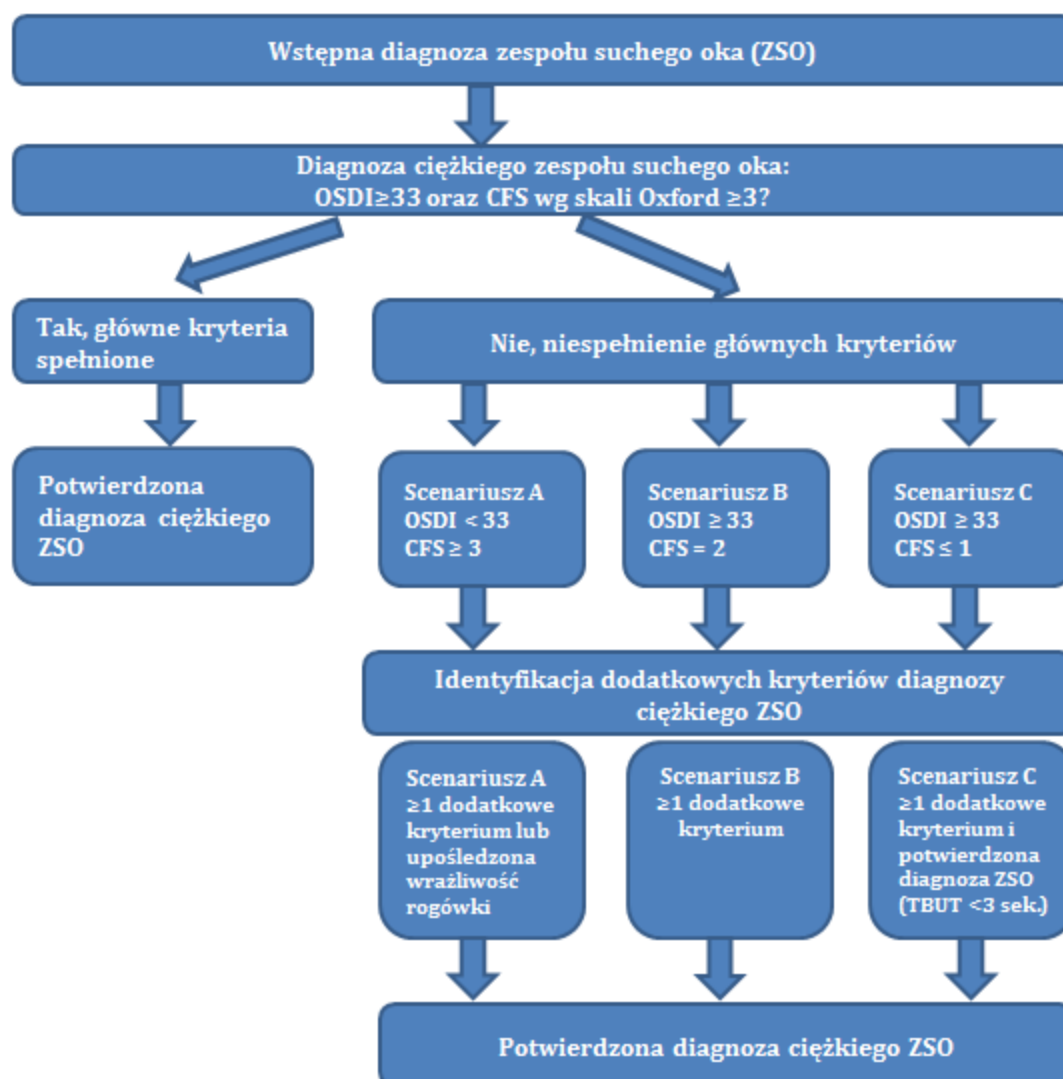
Diagnoza zespołu suchego oka wymaga precyzyjnych kryteriów ze względu na to, że objawy ZSO są niespecyficzne i występują w innych schorzenia powierzchni oczu. Jednym z najbardziej aktualnych schematów postępowania jest schemat zaproponowany w

2014 roku przez *Ocular Dryness Disease Severity (ODISSEY) European Consensus Group*.³ Schemat ten zakłada dwa etapy postępowania. Pierwszym z nich jest wypełnienie przez chorego subiektywnego kwestionariusza OSDI (ang. *Ocular Surface Disease Index*), w którym oceniane są objawy oraz ich nasilenie. Ponadto bada się oznaki uszkodzenia powierzchni oka za pomocą stopnia barwienia rogówki fluoresceiną (CFS, ang. *Corneal Fluorescein Staining*). Wynik OSDI \geq 33 oraz CFS \geq 3 według skali Oksford pozwala postawić diagnozę ciężkiego zespołu suchego oka. Jeżeli brakuje korelacji pomiędzy testami podstawowymi OSDI oraz CFS zaleca się przejście do drugiego etapu algorytmu ODISSEY. W kroku drugim zaleca się wykonanie wybranych testów klinicznych i biologicznych takich jak:

- ocena CFS zgodnie ze skalą Oxford,
- ocena osmolarności (hiperosmolarność >328 mOsm/L to kryterium ciężkiego ZSO),
- test Schirmera (<3 mm – ciężkie ZSO),
- cytologia impresyjna,
- obecność filamentów (cechy „*filamentary keratatis*”),
- barwienie spojówkowe,
- ocena dysfunkcji gruczołów Meiboma (MGD, ang. *meibomian gland dysfunction*) lub zapalenia brzegów powiek,
- ocena blefarospazmu (kurczu powiek),
- czas przerwania filmu łzowego (TBUT, ang. *tear film break-up time*),
- aberrometria,
- badanie mikroskopii konfokalnej,
- markery stanu zapalnego (HLA-DR, MMP-9, cytokiny prozapalne, inne charakterystyczne łańcuchy białkowe),
- pogorszenie widzenia,
- oporność na standardowe leczenie.

Schemat algorytmu ODISSEY został przedstawiony na Ryc. 1.

Ryc. 1. Algorytm ODDISEY diagnozy ciężkiego zespołu suchego oka (tłumaczenie własne).³



Drugim systemem kryteriów, który pozwala na diagnozę i klasyfikację stopnia nasilenia zespołu suchego oka jest system zaproponowany w 2007 roku na warsztatach *International Dry Eye WorkShop* (DEWS). Kryteria te pozwalają ocenić stopień ZSO na podstawie częstości występowania i nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Schemat klasyfikacji podany został w Tab. 1.

W 2017 roku opublikowano II wytyczne DEWS (*International Dry Eye WorkShop*). Na Ryc. 2 przedstawiono najbardziej aktualne poglądy na klasyfikację zespołu suchego oka (w zależności od etiologii oraz obecności objawów podmiotowych i przedmiotowych). Z kolei, na Ryc. 3 przedstawiono zalecaną ścieżkę diagnostyczną pacjenta z zespołem suchego oka.

Tab. 1. Kryteria DEWS stopnia nasilenia zespołu suchego oka.

Poziom ciężkości „suchego oka”	1	2	3	4*
Dyskomfort, nasilenie i częstotliwość	Łagodne i/lub epizodyczne; występują pod wpływem czynników środowiskowych	Umiarkowane epizodyczne lub przewlekłe; występują pod wpływem czynników środowiskowych lub samoistnie	Ciężkie, częste lub nieustanne; występują niezależnie od czynników środowiskowych	Ciężkie i/lub wywołujące niepełnosprawność; nieustanne
Objawy w zrokov e	Brak lub epizodyczne łagodne zmęczenie	Dokuczliwe i/lub epizodycznie ograniczające aktywność	Dokuczliwe, przewlekłe i/lub trwale ograniczające aktywność	Nieustanne i/lub potencjalnie wywołujące niepełnosprawność
Przekrwienie spojówek (ang. <i>conjunctival injection</i>)	Brak lub łagodne	Brak lub łagodne	+/-	+ / ++
Barwienie spojówek	Brak lub łagodne	Zmienne	Umiarkowane do wyraźnego	Wyraźne
Barwienie rogówki (intensywność/lokalizacja)	Brak lub łagodne	Zmienne	Wyraźne centralnie	Ciężkie punktowe nadżerki (erozje)
Objawy rogówki lub łez	Brak lub łagodne	Niewielkie pozostałości filmu łzowego, ↓menisk łzowy	Nitkowate zapalenie rogówki, grudkowacenie śluzu, ↑materiały reszkowe w filmie łzowym	Nitkowate zapalenie rogówki, grudkowacenie śluzu, ↑materiały reszkowe w filmie łzowym, owrzodzenie
Gruczoły Meiboma/ powieki	Choroba gruczołów Meiboma zmiennie obecna	Choroba gruczołów Meiboma zmiennie obecna	Często	Wrastanie rzęs, rogowacenie, zrośnięcie się powieki z gałką oczną
Czas przzerwiania filmu łzowego (TBUT), sek.	Zmienny	≤10	≤5	Natychmiast
Wynik testu Shirmera (mm/5 min)	Zmienny	≤10	≤5	≤2
*muszą występować zarówno objawy przedmiotowe i podmiotowe				

Ryc. 2. Klasyfikacja zespołu suchego oka (ZSO) wg wytycznych TFOS DEWS II (Źródło: Craig 2017⁴, Fig. 3, str. 281).

Górna część ryciny reprezentuje algorytm decyzji klinicznej, rozpoczynający się oceną objawów podmiotowych, po której następuje ocena objawów przedmiotowych w zaburzeniach powierzchni oka. ZSO daje zarówno objawy podmiotowe, jak i przedmiotowe, i może być odróżniony od innych zaburzeń powierzchni oka za pomocą pytań triażowych oraz testów pomocniczych. Do tej grupy ZSO stosuje się podtypy diagnostyczne oraz konwencjonalne strategie leczenia suchego oka.

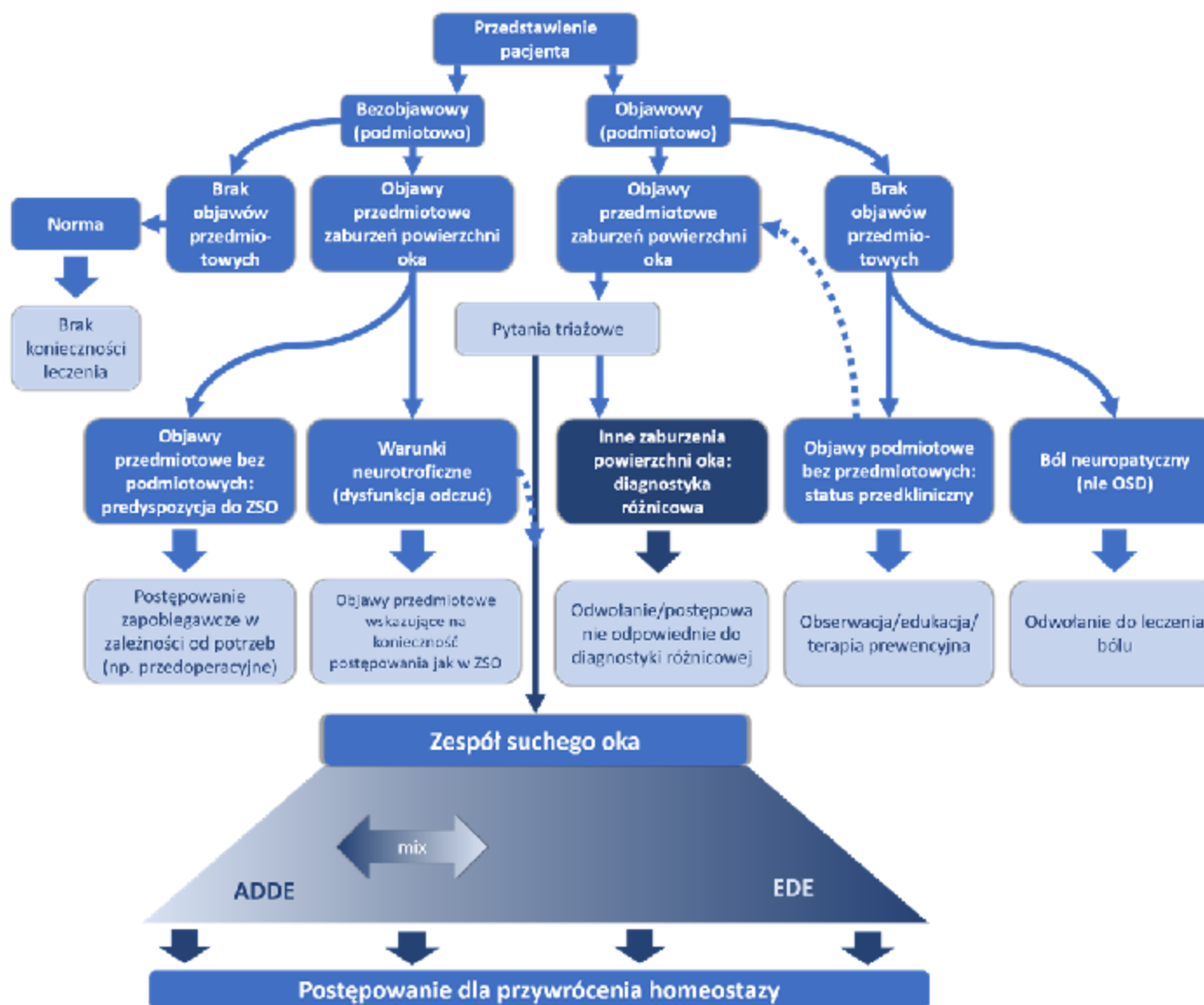
Pacjenci objawowi podmiotowo bez widocznych objawów przedmiotowych nie należą do grupy ZSO, ale są dzieleni na grupy przedklinicznego suchego oka oraz bólu neuropatycznego. Natomiast pacjenci bezobjawowi podmiotowo, którzy wykazują objawy przedmiotowe są rozróżniani na pacjentów ze słabą wrażliwością rogówki oraz pacjentów z objawami prodromalnymi, którzy są w grupie ryzyka rozwoju ZSO z czasem lub w wyniku pewnego czynnika, np. po operacji okulistycznej.

Dolna część ryciny reprezentuje etiologiczną klasyfikację ZSO i wyróżnia dwie dominujące i wzajemnie wykluczające się kategorie: zespół suchego oka spowodowany niedoborem wodnej składowej filmu łzowego (ADDE) oraz zespół suchego oka spowodowany nadmiernym parowaniem filmu łzowego (EDE).

Dane epidemiologiczne i kliniczne sugerują przewagę charakteru parowania w ZSO, co znajduje odzwierciedlenie w większej części ryciny dotyczącej EDE niż ADDE.

Chociaż możliwe jest wystąpienie ADDE bez widocznych objawów przedmiotowych EDE i vice versa, wraz z postępem ZSO coraz bardziej prawdopodobne jest, że zarówno cechy ADDE, jak i EDE staną się widoczne.

ADDE opisuje warunki wpływające na funkcjonowanie gruczołu łzowego. EDE jest rozpoznawany jako obejmujący przyczyny związane z powieką (np. MGD i mruganie) i związane z powierzchnią oka (np. mucyna i soczewki kontaktowe).



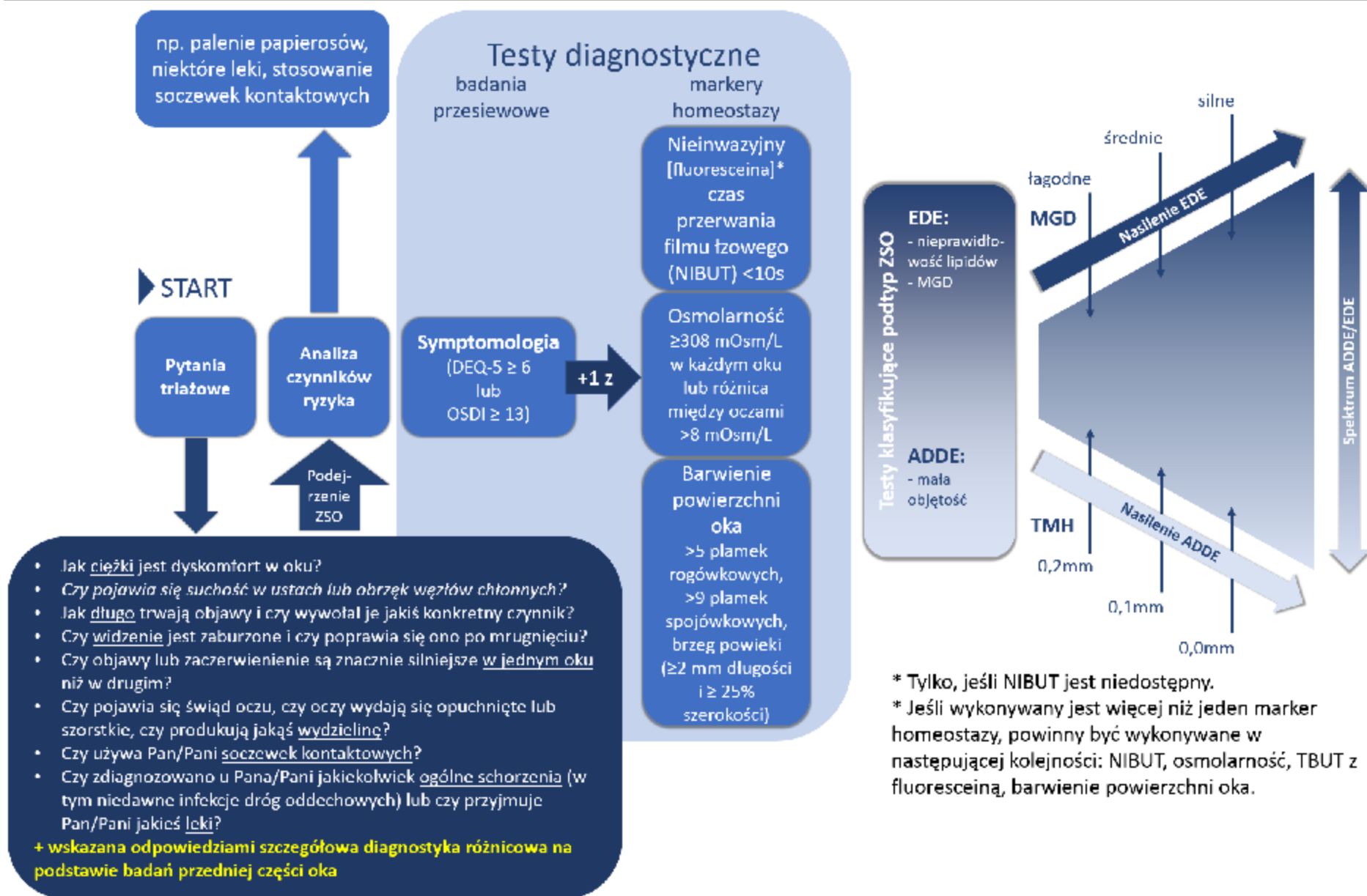
Ryc. 3. Schemat procesu diagnostycznego zespołu suchego oka wg wytycznych TFOS DEWS II (Źródło: Wolffsohn 2017⁵, Fig. 5, str. 556).

Testy diagnostyczne zespołu suchego oka (ZSO). Badanie przesiewowe DEQ-5 lub OSDI potwierdza, że pacjent może mieć ZSO i uruchamia kolejne testy diagnostyczne: nieinwazyjny czas przerwania filmu łzowego (NIBUT), osmolarności (zmierzonej przed czasem przerwania, jeśli stosowany był FBUT) i barwienia powierzchni oka fluoresceiną i zielenią lizaminy (obserwacja rogówki, spojówki i brzegu powieki). Przy wstępnej diagnozie ważne jest, aby z pomocą pytań triażujących wykluczyć warunki, które mogą przypominać ZSO, i ocenić czynniki ryzyka, które mogą wpłynąć na wybierane opcje postępowania. Zaznaczone symptomy przy braku klinicznie obserwowalnych objawów mogą sugerować wystąpienie bólu neuropatycznego. ZSO jest podzbiorem zaburzeń powierzchni oka (OSD); same objawy mogą wymagać leczenia, aby zapobiec wystąpieniu ZSO i zoptymalizować optyczną powierzchnię rogówki, tak jak przed operacją refrakcyjną lub stosowaniem soczewek kontaktowych.

Cechy MGD (dysfunkcja gruczołów Meiboma), grubość/dynamika lipidów i ocena objętości łez i ich nasilenia, informują o klasyfikacji podtypu ZSO jako głównie parującego (EDE) lub głównie niedoborze wodnej składowej (ADDE), co pomaga w postępowaniu z ZSO. Zgodnie z zaleceniami MGD Workshop (2011), łagodne MGD jest zdefiniowane przez stopień wydzielania 4-7, stopień ekspresji 1 i amorficzny/kolorowy frakcyjny wzór lipidowy. Średnie MGD jest zdefiniowane przez zatkanie się ujścia gruczołów Meiboma, unaczynienie brzegu powieki, stopień wydzielania 8-12, stopień ekspresji 2 i wzór siatki lub falowy (przeptywowy) lipidów. Silne MGD jest oznaczone przez przesunięcie gruczołu Meiboma, stopień wydzielania ≥ 13 , stopień ekspresji 3 i nieobecny, globalny lub nieprawidłowy kolorowy wzór frakcyjny lipidów.

Filmy tych technik diagnostycznych i technik podklasyfikujących są dostępne na stronie internetowej TFOS. W przypadku oceny DEQ-5 > 12 należy podejrzewać zespół Sjögrena. Dalsze testy pomogą zidentyfikować mechanizmy leczenia warte ukięrowania, ale wykraczają poza zakres niniejszego raportu metodologii diagnostycznej.

Skróty na schemacie: ADDE – zespół suchego oka spowodowany niedoborem wodnej składowej filmu łzowego, DEQ-5 – kwestionariusz oceny suchości oka, EDE – zespół suchego oka spowodowany nadmiernym parowaniem filmu łzowego, MGD – dysfunkcja gruczołów Meiboma, OSDI – wskaźnik zaburzeń powierzchni oka, TMH – wysokość menisku łzowego, ZSO – zespół suchego oka



2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zespół suchego oka wykazuje wieloobjawowy charakter. Występowanie przewlekłego stanu zapalnego na powierzchni oka i wzrostu osmolarności filmu łzowego skutkuje następującymi objawami:

- dyskomfort,
- zaburzenia widzenia,
- ból,
- świąd,
- pieczenie,
- zaczerwienienie oczu,
- zwiększona ilość śluzu,
- łzawienie,
- światłowstręt,
- zamglone widzenie,
- niestabilność filmu łzowego,
- możliwość uszkodzenia powierzchni oka,
- uczucie „piasku pod oczami”,
- uczucie obecności ciała stałego.⁶

Objawy te nasilają się w związku z wydłużoną pracą wzrokową lub wpływem niekorzystnych czynników środowiskowych takich jak słońce, wiatr, zimne powietrze. Objawy częściej występują w klimacie umiarkowanym, w którym zimą w związku z ogrzewaniem występuje niższy poziom wilgotności powietrza.⁹

Wraz z postępem choroby obniża się również wynik testu Shirmera i czas przzerwiania filmu łzowego (TBUT) oraz przebarwieniu ulega rogówka, jednakże te objawy dość słabo ze sobą korelują w przypadku łagodnej lub umiarkowanej formy ZSO. Dobrą korelację między tymi objawami można zaobserwować z przypadku ciężkiego ZSO. Hiperosmolarność łez jest powszechna w wszystkich formach ZSO i jest uważana za centralny mechanizm patogeny. Wykazano, że osmolarność łez dobrze koreluje z objawami choroby, wynikiem testu Shirmera, TBUT oraz z przebarwieniami rogówki na dowolnym etapie choroby.⁷ Jednak pomiar osmolarności nie jest standardową procedurą i często wyposażenie niezbędne do przeprowadzenia badania jest niedostępne w danej placówce.⁸

W ciężkich przypadkach ZSO może dochodzić do poważnych powikłań rogówkowo-spojówkowych⁹ takich jak zapalenie i owrzodzenie rogówki.

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Chorobowość ZSO według dostępnych badań jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 0,1% do 35%. Niektóre szacunki mówią nawet o 57,1% chorobowości. Tak duża rozbieżność jest spowodowana kilkoma czynnikami:

- różne kryteria definiujące ZSO np. ODDISEY, DEWS,
- różnice w badanych populacjach,
- różnice spowodowane sposobem zbierania danych (wywiad wśród ogólnej populacji, wywiad wśród lekarzy okulistów),
- część pacjentów, szczególnie z łagodnym przebiegiem choroby, leczy się bez pomocy lekarza lub bagatelizuje objawy.

Najwyższa chorobowość została odnotowana w badaniach azjatyckich (33% Japonia, 27,5% Indonezja). Najniższa chorobowość została odnotowana w badaniach, w których została ona oszacowana na podstawie opinii grupy okulistów (0,1%, Europa) oraz dokumentacji medycznej (0,39-0,48%, Stany Zjednoczone patrz Tab. 2).

Obciążenie ekonomiczne zespołem suchego oka można podzielić na dwa rodzaje: koszty bezpośrednie oraz koszty pośrednie.

Na koszty bezpośrednie składa się m.in.: koszt leków (np. cyklosporyna, preparaty sztucznych łez), suplementy diety, wizyty lekarskie. Koszty te różnią się w zależności od kraju, np. we Francji szacowane są na 270 tysięcy USD na 1000 pacjentów, natomiast w Wielkiej Brytanii szacowane są na 1,1 miliona USD na 1000 pacjentów. Koszty różnią się również w zależności od zaawansowania choroby. Średni roczny koszt na jednego pacjenta w Stanach Zjednoczonych wynosił 678, 771 oraz 1237 USD odpowiednio w przypadku łagodnego, średniego oraz ciężkiego zespołu suchego oka.

Koszty pośrednie to przede wszystkim obniżona wydajność pracy oraz absencja w pracy spowodowana objawami zespołu suchego oka. W 2008 roku w Stanach Zjednoczonych średni koszt pośredni na pacjenta w ciągu roku został oszacowany na 11 302 USD. Znaczący wpływ na koszty pośrednie ma stopień zaawansowania choroby. Różni się zarówno szacunkowa liczba dni o obniżonej wydajności pracy (91,0, 94,9 oraz 128,2 dni odpowiednio w przypadku łagodnego, średniego oraz ciężkiego zespołu suchego oka) oraz liczba dni absencji w pracy (8,4, 3,7 oraz 14,2 dni odpowiednio w przypadku łagodnego, średniego oraz ciężkiego zespołu suchego oka). Zarówno koszty pośrednie jak i bezpośrednie rosną znacząco w przypadku ciężkiego ZSO w porównaniu z mniej zaawansowanymi etapami choroby.

Zespół suchego oka ma również negatywny wpływ na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (ang. *health related quality of life, HRQoL*). Badania sugerują, że negatywny wpływ jest tym większy im większy jest stopień zaawansowania choroby.¹⁰ ZSO ma znaczący wpływ na wykonywanie codziennych zadań, czytanie, jazdę samochodem, funkcjonowanie społeczne oraz wydajność pracy.¹¹

W badaniu użyteczności stanu zdrowia prowadzonym metodą handlowania czasem (TTO), pacjenci bez chorób współistniejących zadeklarowali, że przy perspektywie 10 dalszych lat życia byłoby skłonni „oddać” 1,6 roku by pozbyć się objawów zespołu suchego oka. Wyniki te wskazują, że z perspektywy pacjentów uciążliwość objawów jest zbliżona do uciążliwości umiarkowanej do ciężkiej choroby wieńcowej (klasa III-IV).¹²

Tab. 2. Chorobowość zespołu suchego oka.

Chorobowość [%]	Dodatkowe informacje o badaniu	Źródło
7,8	Badanie w populacji kobiet, Stany Zjednoczone	Schaumberg 2003 ¹³
4,34	Badanie w populacji mężczyzn, Stany Zjednoczone	Schaumberg 2009 ¹⁴
5-35	Wiodące dane szacunkowe, Świat	Ambroziak 2014 ⁶
5,5-57,1	Aktualne dane, Świat	Ambroziak 2014 ⁶
10-18	Dane szacunkowe, Polska	Ambroziak 2014 ⁶
14,4	<i>Beaver Dam Eye Study</i> , Badanie w populacji ≥48 lat, Stany Zjednoczone	Moss 2000 ¹⁵
33	Badanie ankietowe wśród losowej populacji, Japonia	Shimmura 1999 ¹⁶
15	Badanie na populacji w wieku 52-72 lata, Szwecja	Jacobsson 1989 ¹⁷
<0,1	Badanie wśród okulistów, Europa (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania)	Clegg 2006 ¹⁸
15,3-16,6	<i>Blue Mountains Eye Study</i> , badanie w populacji ≥50 lat, Australia	DEWS Epidemiology 2007 ¹⁹
10	Populacja amerykańskich weteranów	Galor 2011 ²⁰
11	Populacja w wieku 40-96 lat, Hiszpania	Viso 2009 ²¹ (abstrakt)
27,5	Badanie w populacji ≥21 lat, Indonezja	Lee 2002 ²²
6-34	Dorośła populacja, Świat	ODISSEY European Consensus Group 2014 ³
0,39-0,48	Informacje z medycznej bazy danych PharMetrics zawierającej dane 10 milionów pacjentów	Yazdani 2001 ²³
1	<i>Dry Eye Management Outcomes Simulation</i> , badania, w których dane z wielu źródeł zostały wykorzystane do oszacowania kosztów medycznych ZSO.	Dry Eye Syndrome PPP 2013 ¹¹

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w zespole suchego oka u dorosłych w dniu 01.08.2018 r. przeszukano

bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych.

Odnaleziono wytyczne 4 organizacji:

- TFOS DEWS II (*Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II*),
- Amerykańskiej Akademii Okulistyki (AAO) z 2015 roku,
- Niemieckiego Związku Lekarzy Okulistów (BVA) i Niemieckiego Towarzystwa Okulistycznego (DOG) z 2015 roku,
- Kanadyjskiego stowarzyszenia optyków (CAO) z 2014 roku.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych przygotowanych przez polskich ekspertów przedstawiających standardy leczenia zespołu suchego oka w Polsce. Na Stronie Polskiego Towarzystwa Okulistycznego można odnaleźć przetłumaczone na język polski podsumowanie wytycznych Amerykańskiej Akademii Okulistyki z 2013 r. (AAO, ang. *American Academy of Ophthalmology*) dotyczące zalecanych algorytmów postępowania (ang. *Preferred Practice Pattern®*) w praktyce klinicznej.²⁴ AAO w 2015 r. wydała aktualizację powyższych wytycznych w formie podsumowania stąd wcześniejsze zalecenia nie będą przytaczane w niniejszym dokumencie.

Terapie farmakologiczne oraz nefarmakologiczne rekomendowane w danej jednostce chorobowej przedstawiono w Tab. 4. Natomiast w Tab. 3 zestawiono wyłącznie interwencje rekomendowane w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego wyboru w leczeniu zespołu suchego oka, czyli niepowodzenia stosowania interwencji zalecanych w epizodycznym i łagodnym „suchym oku”. Kryteria oceny jakości dowodów oraz siły zaleceń zebrano w aneksie 5.1.

Zgodnie z ww. wytycznymi w przypadku zespołu suchego oka należy leczyć każdy czynnik wywołujący, który poddaje się leczeniu, ponieważ u chorych z objawami „suchego oka” etiologia jest zwykle wieloczynnikowa. Kolejność i łączenie terapii zależy od potrzeb i preferencji chorego oraz od decyzji leczącego okulisty.

Terapią pierwszego wyboru w leczeniu zespołu suchego oka jest poprawa filmu łzowego poprzez stosowanie substytutów łez, żeli lub maści. Ponadto zaleca się edukację chorego, modyfikację środowiska (np. wilgotności powietrza, używania komputera) oraz eliminację substancji obciążających (leki, alkohol, papierosy). Dodatkowo należy podjąć leczenie innych współistniejących chorób oczu takich jak zapalenie powiek.

Wytyczne kliniczne w leczeniu zespołu suchego oka, w przypadku gdy nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez zalecają:

- preparaty stosowane na gałkę oczną o działaniu przeciwzapalnym:
 - kortykosteroidy w monoterapii lub w skojarzeniu z antybiotykiem (terapia krótkoterminowa)
 - cyklosporyna (terapia długoterminowa);
- suplementy kwasów omega-3 (działanie przeciwzapalne);

- krople zawierające 0,01% kwas witaminy A w przypadku rogowacenia nabłonka powierzchni oka;
- preparaty do stymulacji łez, miejscowe lub ogólne np.: zawierające analogi pilokarpiny;
- krople do oczu z surowicy krwi własnej pacjenta;
- leki o działaniu ogólnym np.: parasympatykomimetyki, leki przeciwzapalne, leki mukolityczne oraz leki immunosupresyjne;
- interwencje nefarmakologiczne m.in.: zatyczki punktów łzowych, okulary z bocznymi osłonami, wilgotna komora, soczewki twardówkowe;
- zabiegi chirurgiczne m.in.: korekcja nieprawidłowości powiek, bezszwowy przeszczep błony odnoowej, stałe zamknięcie punktów łzowych, zszycie powiek.

Tab. 3. Interwencje rekomendowane w leczeniu średniozaawansowanego lub ciężkiego zespołu suchego oka oraz w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego wyboru.

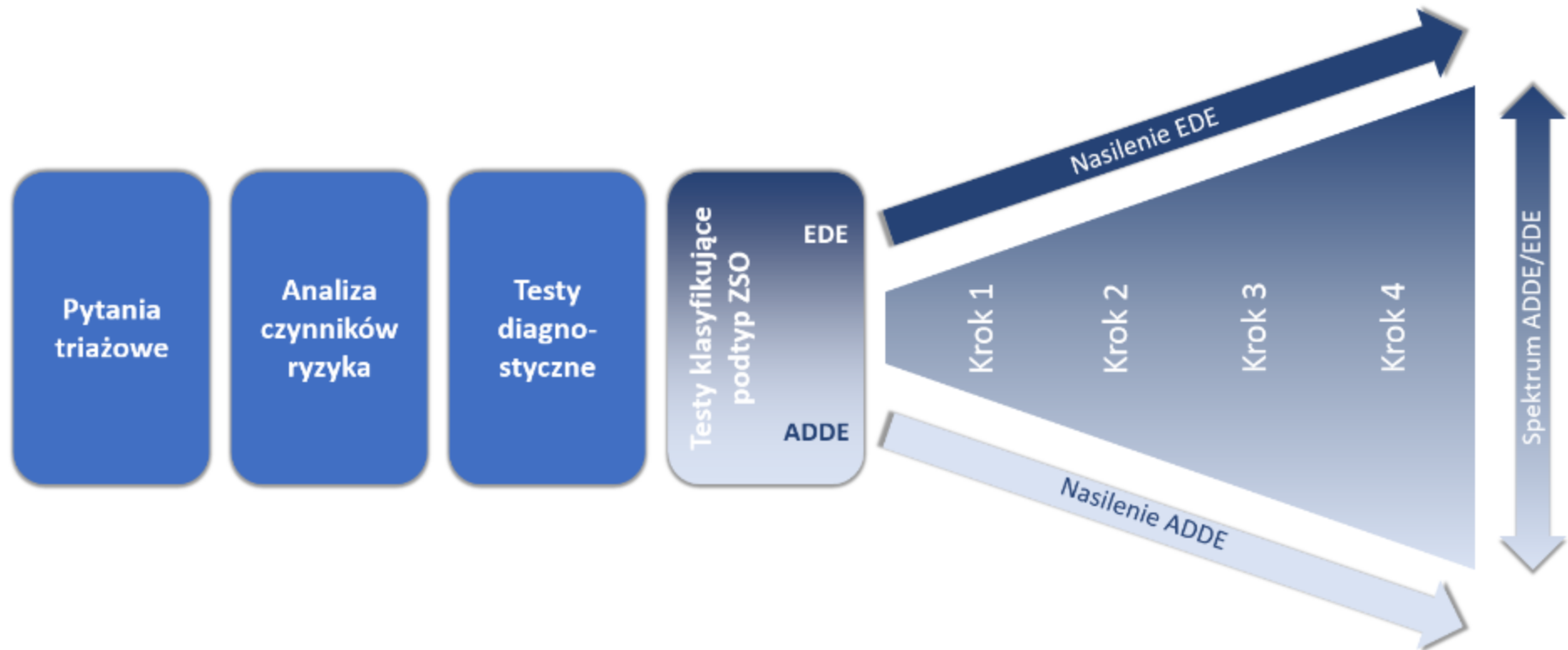
TFOS DEWS II* (<i>Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II</i>) 2017 ²⁵	Niemiecki Związek Lekarzy Okulistów (BVA), Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne (DOG) (Niemcy) 2015 ²⁶	Amerykańska Akademia Okulistyki (AAO) 2015 ²⁷	Kanadyjskie Stowarzyszenie Optometrystów (CAO) 2014 ²⁸
<p>2. krok leczenia (jeśli opcje 1. kroku nie są wystarczające):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkty nawilżające bez konserwantów • Olejek herbaciany na zakażenie nużeńcem (jeśli występuje) • Zmniejszenie utraty łez poprzez: <ul style="list-style-type: none"> ○ Okluzje punktów łzowych ○ Okulary z bocznymi osłonami oraz wilgotna komora. • Nocne leczenie (takie jak maści lub wilgotna komora) • Fizyczne podgrzanie oraz udrożnienie gruczołów Meiboma (w tym wykorzystanie w terapii urządzeń takich jak LipiFlow) • Fototerapia światłem pulsującym na dysfunkcję gruczołów Meiboma • Leki zalecane w leczeniu DED to: <ul style="list-style-type: none"> ○ antybiotyki miejscowo lub antybiotyki i steroidy miejscowo 	<p>Farmakoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunomodulacja miejscowa za pomocą kortykosteroidów, cyklosporyny A, kwasów omega-3; • krople do oczu z surowicy krwi własnej pacjenta; • stymulacja wydzielania łez: miejscowo lub ogólnie (np. analogi pilokarpiny); • mukolityki, np. 5-10% acetylocysteina w przypadku nitkowatego zapalenia rogówki (<i>keratitis filiformis</i>); • krople zawierające 0,01% kwasu witaminy A (tretynoina) w przypadku rogowacenia nabłonka powierzchni oka. <p>Farmakoterapia w przypadku dysfunkcji gruczołów Meiboma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyki podawane miejscowo (azytromycyna) lub ogólnie (pochodne tetracykliny) z dodatkowym działaniem przeciwzapalnym i modulującym gęstość wydzieliny gruczołów Meiboma. 	<p>Średniozaawansowane „suche oko”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwzapalne (miejscowo cyklosporyna i kortykosteroidy), ogólnie suplementy kwasów omega-3; • zatyczki punktów łzowych; • okulary z bocznymi osłonami oraz wilgotna komora. 	<p>Przewlekły zespół suchego oka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie krótkoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ kortykosteroidy działające miejscowo (monoterapia np.: loteprednol 0,5%, 1% octan metyloprednizolonu 1%; leczenie skojarzone: loteprednol 0,5% i cyklosporyna 0,05%; leczenie skojarzone w przypadku jednoczesnego występowania stanu zapalnego powiek: tobramycyna 0,3% i deksametazon 0,1%, neomycyna 0,35%/polimyksyna B i deksametazon); • leczenie długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ cyklosporyna działająca miejscowo (cyklosporyna 0,05%), ○ niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe; • leczenie wspomagające: <ul style="list-style-type: none"> ○ doustne tetracykliny (np.: doksylicyna)/makrolidy,

TFOS DEWS II* (<i>Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II</i>) 2017 ²⁵	Niemiecki Związek Lekarzy Okulistów (BVA), Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne (DOG) (Niemcy) 2015 ²⁶	Amerykańska Akademia Okulistyki (AAO) 2015 ²⁷	Kanadyjskie Stowarzyszenie Optometrystów (CAO) 2014 ²⁸
<p>scowo na brzegi powiek w przypadku zapalenia powiek</p> <ul style="list-style-type: none"> o kortykosteroidy miejscowo (tylko krótko okresowo) o miejscowo preparaty do stymulacji łez o miejscowo nieglukokortykoidowe leki immunomodulujące (takie jak cyklosporyna) o miejscowo antagoniści antygenu 1 związanego z funkcją limfocytu (ang. Lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1) (takie jak lifitegrast) o doustne antybiotyki makrolidowe lub tetracyklinowe <p>3. krok leczenia (jeśli powyższe opcje nie są wystarczające):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólne preparaty do stymulacji łez • krople do oczu z surowicy krwi własnej pacjenta • zastosowanie terapeutycznych so- 	<ul style="list-style-type: none"> • przy podejrzeniu nasilenia się zakażenia nużęcem ludzkim ew. olejek herbaciany/lub iwermektyna w kroplach. 	<p>Ciężkie „suche oko”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści cholinergiczni ogólnie; • leki przeciwzapalne ogólnie; • leki mukolityczne; • surowica autologiczna w kroplach; • soczewki kontaktowe; • korekcja nieprawidłowości powiek; • stałe zamknięcie punktów łzowych; • zeszcycie powiek. 	<ul style="list-style-type: none"> o zamknięcie punktów łzowych, o leczenie gruczołów Meiboma, o maski do spania/ zakrywanie powiek. <p>Oporny zespół suchego oka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencje stosowane bezpośrednio na oczu np.: <ul style="list-style-type: none"> o soczewki twardówkowe (możliwość równoczesnego stosowania z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi), o krople do oczu z surowicy krwi własnej pacjenta, o bezszwowy przeszczep błony owodniowej, o zeszcycie powiek, o inne techniki chirurgiczne; • interwencje układowe np.: <ul style="list-style-type: none"> o substancje pobudzające wydzielanie (agoniści cholinergiczni np.: chlorowoderek pilokarpiny), o ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne (np.:

TFOS DEWS II* <i>(Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II)</i> 2017 ²⁵	Niemiecki Związek Lekarzy Okulistów (BVA), Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne (DOG) (Niemcy) 2015 ²⁶	Amerykańska Akademia Okulistyki (AAO) 2015 ²⁷	Kanadyjskie Stowarzyszenie Optometrystów (CAO) 2014 ²⁸
<p>czewek: miękkich z bandaża lub sztywnych soczewek twardówkowych</p> <p>4. krok leczenia (jeśli powyższe opcje nie są wystarczające):</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo kortykosteroidy stosowane przez dłuższy czas • przeszczep błony owodniowej • chirurgiczne zamknięcie punktów łzowych • inne techniki chirurgiczne (zszycie powiek, przeszczep gruczołu ślinowego) 			rytuksymab).

* Wytyczne TFOS DEWS II nie odnoszą się bezpośrednio do średniozaawansowanego lub ciężkiego zespołu suchego oka, ale traktują terapię ZSO jako kontinuum, w którym w miarę wzrostu stopnia ciężkości ZSO i jednoczesnego braku skuteczności opcji terapeutycznych zalecanych w poprzednim kroku, uzupełnia się terapię o opcje terapeutyczne zalecane w kolejnym kroku (porównaj Ryc. 4).

Ryc. 4. Ogólny schemat procesu diagnostycznego i leczenia zespołu suchego oka wg wytycznych TFOS DEWS II (Źródło: Jones 2017, Fig. 1, str. 608). ADDE – zespół suchego oka spowodowany niedoborem wodnej składowej filmu łzowego, EDE – zespół suchego oka spowodowany nadmiernym parowaniem filmu łzowego.



Tab. 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w wskazaniu: zespół suchego oka.

Organizacja (kraj/region), rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p>TFOS DEWS II (<i>Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II</i>) 2017²⁵</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zamieszczono szczegółowe informacje o konfliktach interesów w wszystkich autorów</p>	<p>Zespół suchego oka</p>	<p>1. krok leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edukacje w zakresie choroby, jej leczenia oraz rokowania • Zmiany dotyczące środowiska życia • Edukacje w zakresie potencjalnych zmian dietetycznych (w tym suplementacja kwasów tłuszczowych) • Identyfikacja oraz potencjalna modyfikacja lub eliminacja obciążających leków przyjmowanych systemowo lub miejscowo • Produkty nawilżające • Higiena powiek, ciepłe kompresy <p>2. krok leczenia (jeśli powyższe opcje nie są wystarczające):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkty nawilżające bez konserwantów • Olejek herbaciany na zakażenie nużeńcem (jeśli występuje) • Zmniejszenie utraty łez poprzez: <ul style="list-style-type: none"> ○ Okluzje punktów łzowych ○ Okulary z bocznymi osłonami oraz wilgotna komora. • Nocne leczenie (takie jak maści lub wilgotna komora) • Fizyczne podgrzanie oraz udrożnienie gruczołów Meiboma (w tym wykorzystanie w terapii urządzeń takich jak LipiFlow) • Fototerapia światłem pulsującym na dysfunkcję gruczołów Meiboma • Leki zalecane w leczeniu DED to: <ul style="list-style-type: none"> ○ antybiotyki miejscowo lub antybiotyki i steroidy miejscowo na brzoży powiek w przypadku zapalenia powiek ○ kortykosteroidy miejscowo (tylko krótkookresowo)

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza problemu decyzyjnego

Organizacja (kraj/ region), rok	Przedmiot rekomenda- cji	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ○ miejscowo preparaty do stymulacji łez ○ miejscowo nie-glukokortykoidowe leki immunomodulujące (takie jak cyklosporyna) ○ miejscowo antagoniści antygenu 1 związanego z funkcją limfocytu (ang. Lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1) (takie jak lifitegrast) ○ doustne antybiotyki makrolidowe lub tetracyklinowe <p>3. krok leczenia (jeśli powyższe opcje nie są wystarczające):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ogólne preparaty do stymulacji łez ● krople do oczu z surowicy krwi własnej pacjenta ● zastosowanie terapeutycznych soczewek: miękkich z bandaża lub sztywnych soczewek twardówkowych <p>4. krok leczenia (jeśli powyższe opcje nie są wystarczające):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● miejscowo kortykosteroidy stosowane przez dłuższy czas ● przeszczep błony odnołowej ● chirurgiczne zamknięcie punktów łzowych ● inne techniki chirurgiczne (zszycie powiek, przeszczep gruczołu ślinowego)
<p>Niemiecki Związek Lekarzy Okulistów (BVA), Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne (DOG) (Niemcy) 2015²⁶</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zamieszczono szczegółowe informacje o</p>	<p>Zespół suchego oka i zapalenie brzegów powiek</p>	<p>W zależności od objawów podmiotowych i przedmiotowych prowadzi się leczenie nefarmakologiczne lub farmakologiczne.</p> <p>Leczenie nefarmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● wyjaśnienie przyczyn choroby, jej przebiegu i sposobów leczenia, ● korekcja nieprawidłowego widzenia i/lub zez, ● korekcja nieprawidłowego ułożenia powiek, ● higiena brzegów powiek,

Organizacja (kraj/region), rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
konfliktach interesów w wszystkich autorów		<ul style="list-style-type: none"> • zamknięcie dróg łzowych za pomocą materiału alloplastycznego (zatyczki z różnych materiałów do punktów łzowych lub kanalików łzowych) lub chirurgicznie, • fizyczna osłona oczu: okulary z osłonami po bokach, komora wilgotna, • soczewki twardówkowe, • leczenie przyczyn ogólnoustrojowych (konieczną w niektórych przypadkach immunosupresję układową należy prowadzić we współpracy z internistą), • omówienie/ dopasowanie innych form leczenia z lekarzem rodzinnym lub prowadzącym specjalistą. <p>Farmakoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki pierwszego wyboru – preparaty sztucznych łez: <ul style="list-style-type: none"> o substancje działające na powierzchni oka (np. alkohol poliwinylowy, pirolidon poliwinylu, pochodne celulozy, kwasy hialuronowe, karbomery), o analogi mucyny, substancje osmoprotekcyjne, substytucja elektrolitów, o preparaty sztucznych łez zawierające lipidy, o leki robione w postaci kropli, żelów lub maści, o w przypadku konieczności częstego i długotrwałego stosowania, a także alergii zaleca się preparaty nie zawierające środków konserwujących; • immunomodulacja miejscowa za pomocą kortykosteroidów, cyklosporyny A, kwasów omega-3 (ew. ogólnie jako suplementacja diety); • krople do oczu z surowicy krwi własnej pacjenta (zastępują łzy i działają przeciwzapalnie); • stymulacja wydzielania łez: miejscowo lub ogólnie (np. analogi pilokarpiny); • mukolityki, np. 5-10% acetylocysteina w przypadku nitkowatego zapalenia rogówki (keratitis filiformis); • krople zawierające 0,01% kwasu witaminy A (tretynoina – robiona w aptekach) w przypadku rogowacenia nabłonka powierzchni oka. <p>W przypadku dysfunkcji gruczołów Meiboma, postaci ZSO z nadmiernym parowaniem filmu łzowego i zap-</p>

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza problemu decyzyjnego

Organizacja (kraj/ region), rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<p>lenia powiek zaleca się leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niefarmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia termodynamiczna (manualna lub w indywidualnych przypadkach zautomatyzowana) – rozgrzewanie, masowanie i oczyszczanie krawędzi powiek, ○ w indywidualnych przypadkach udrożnienie zamkniętych gruczołów Meiboma (np. za pomocą specjalnych sond); • farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ preparaty sztucznych łez z zawartością lipidów, ○ antybiotyki podawane miejscowo (azytromycyna) lub ogólnie (pochodne tetracykliny) z dodatkowym działaniem przeciwzapalnym i modulującym gęstość wydzieliny gruczołów Meiboma, ○ przy podejrzeniu nasilenia się zakażenia nożem ludzkim ew. olejek herbaciany i/lub iwermektyna w kroplach.

Organizacja (kraj/region), rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p>Amerykańska Akademia Okulistyki, AAO (Stany Zjednoczone) 2015²⁷</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> w pełnym tekście wytycznych z 2013 r. zamieszczono szczegółowe informacje o konfliktach interesów w wszystkich autorów¹¹</p>	<p>Podsumowanie zalecanych algorytmów postępowania (ang. <i>Preferred Practice Pattern</i>®) w zespole suchego oka</p>	<p>Łagodne "suche oko":</p> <ul style="list-style-type: none"> • edukacja chorego i modyfikacja środowiska (III, GQ, SR); • eliminacja szkodliwych leków miejscowych lub ogólnych (III, IQ, SR); • poprawa filmu łzowego przez stosowanie substytutów łez, żelów/maści (III, IQ, SR); • leczenie powiek (ciepłe okłady i higiena powiek) (III, IQ, SR); • leczenie w spólistniejących czynników ocznych, jak zapalenie powiek i gruczołów Meiboma (II++, GQ, DR); • korekcja nieprawidłowości powiek spowodowanych min.: zapaleniem powiek, wrastaniem rzęs (II++, GQ, DR). <p>Średniozaawansowane "suche oko" – metody wymienione w łagodnym suchym oku oraz dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwzapalne (miejscowo cyklosporyna i kortykosteroidy), ogólnie suplementy kwasów omega-3; • zatyczki punktów łzowych (I+, GQ, SR); • okulary z bocznymi osłonami oraz wilgotna komora (III, IQ, SR). <p>Ciężkie „suche oko” – metody wymienione powyżej oraz dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści cholinergiczni ogólnie; • leki przeciwzapalne ogólnie; • leki mukolityczne (III, IQ, SR); • surowica autologiczna w kroplach; • soczewki kontaktowe; • korekcja nieprawidłowości powiek; • stałe zamknięcie punktów łzowych (III, IQ, SR); • zszycie powiek (III, IQ, SR).

Organizacja (kraj/region), rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p>Kanadyjskie Stowarzyszenie Optyków, CAO (Kanada) 2014²⁸</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów; podano jedynie, że firma Allergan zapewniła finansowanie naukowe</p>	<p>Wytyczne dotyczące badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia zespołu suchego oka.</p>	<p>Epizodyczny zespół suchego oka (objawy choroby występują tylko w przypadku określonych warunków środowiska lub podczas wykonywania określonych zadań wizualnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zamienniki łez/produkty nawilżające; • interwencje stosowane bezpośrednio na oczy np.: ciepłe okłady, higiena powiek, komora wilgotna, modyfikacja stosowania soczewek kontaktowych (zmiana na soczewki jednodniowe); • modyfikacja innych czynników: środowiskowe (wilgotność otoczenia, używanie komputera); leki ogólnoustrojowe i suplementy, alkohol, palenie papierosów, stan hormonalny, bezdech senny; <p>Przewlekły zespół suchego oka (najprawdopodobniej związany ze stanem zapalnym; zależny od warunków środowiska; objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby mają różne nasilenie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencje przedstawione powyżej oraz • leczenie krótkoterminowe: kortykosteroidy działające miejscowo (monoterapia np.: loteprednol 0,5%, 1% octan metyloprednizolonu 1%; leczenie skojarzone: loteprednol 0,5% i cyklosporyna 0,05%; leczenie skojarzone w przypadku jednoczesnego występowania stanu zapalnego powiek: tobramycyna 0,3% i deksametazon 0,1%, neomycyna 0,35%/polymyxin B/dexamethasone); • leczenie długoterminowe: cyklosporyna działająca miejscowo (cyklosporyna 0,05%), niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe; • leczenie wspomagające: doustne tetracykliny (np.: doksycyklina)/makrolidy, zamknięcie punktów łzowych, leczenie gruczołów Meiboma, maski do spania/zakrywanie powiek. <p>Oporny (ang. <i>refractory</i>) zespół suchego oka (występuje u osób, u których leki pierwszego wyboru okazały się niewystarczające i u których dodatkowe i/lub nietypowe „ratunkowe” strategie lecznicze muszą zostać zastosowane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencje stosowane bezpośrednio na oczy np.: soczewki twardówkowe (możliwość równoczesnego stosowania z miejscowymi lekami przeciwzapalnymi), krople do oczu z surowicy krwi własnej pacjenta, bezszwowy przeszczep błony owodniowej, zeszywanie powiek, inne techniki chirurgiczne; • interwencje układowe np.: substancje pobudzające wydzielanie (agoniści cholinergiczni np.: chloro-

Organizacja (kraj/ region), rok	Przedmiot rekomenda- cji	Rekomendowane interwencje
		woderek pilokarpiny), ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne (np.: rytuksymab).

2.1.5.1 Refundowane technologie medyczne w ZSO

Jednym lekiem refundowanym w Polsce w zespole suchego oka był produkt Restasis®, który był finansowany w ramach importu docelowego, ze względu na brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce. Zgodnie z danymi zamieszczonymi w Stanowisku Rady Przejrzystości dla tego leku w 2012 r. wydano 33 zgody na import docelowy Restasis®, a łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 106.²⁹ Natomiast w 2013 r., tylko w I i II kwartale, wydano 75 zgód na import docelowy Restasis®, a łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 202.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez AOTMiT w piśmie Prezesa AOTMiT z dnia 30.11.2017 roku (sygnatura OT.4330.2.2017.AKP.4) informującym o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, w związku z zarejestrowaniem przez EMA preparatu Ikervis® w Europie i jego dostępnością w obrocie na terenie Polski, od listopada 2016 roku wstrzymano udzielanie zgód na import docelowy preparatu Restasis®.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. z późniejszymi zmianami w zespole suchego oka nie ma aktualnie refundowanych żadnych leków ani wyrobów medycznych.^{30,31,32}

Wśród refundowanych ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, które mogą być stosowane w leczeniu ciężkiego zespołu suchego oka znajduje się obliteracja otworu łzowego (Tab. 5).

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (Rewizja dziesiąta) zespół suchego oka przypisany jest do kodu H04.1 Inne zaburzenia gruczołu łzowego. W Statystyce JGP za rok 2014, 2015, 2016 i 2017 nie odnaleziono Grupy w ramach której finansowano świadczenia dla kodu ICD-10 H04.1.

Tab. 5. Wycena punktowa świadczenia zabiegowego wykonywanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.³³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa
5.31.00.0000102	Obliteracja otworu łzowego	93

2.1.5.2 Produkty dopuszczone do obrotu w Polsce

Jedynym produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu w Polsce zawierającym cyklosporynę w postaci umożliwiającej stosowanie na gałkę oczną jest lek Ikervis® (Tab. 7). Ponadto do stosowania u zwierząt dopuszczone są leki Optimune i Demyrin zawierające cyklosporynę w postaci maści do oczu (Tab. 6).

Preparaty lecznicze stosowane do oczu, dopuszczone do obrotu w Polsce, możliwe do zastosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego zespołu suchego oka (kortykosteroidy, kortykosteroidy w skojarzeniu z antybiotykiem i analogi polikarpiny) zebrano w Tab. 7.

Tab. 6. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce do stosowania u zwierząt zawierające cyklosporynę w postaci do stosowania do oczu.^{35,34}

Nazwa produktu	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Kat. dost.
Optimmune 2 mg/g maść do oczu dla psów	Ciclosporinum A	maść do oczu	2 mg/g	Rp
Demyrin	Ciclosporinum	maść do oczu	2 mg/g	Rp
Rp-leki wydawane na receptę				

Tab. 7. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce w postaci do stosowania do oczu zawierające cyklosporynę, kortykosteroidy oraz analogi polikarpiny.^{35,34}

Nazwa produktu	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Kat. dost.
Cyklosporyna				
Ikervis	Ciclosporinum	krople do oczu, emulsja	1 mg/ml	Rpz Rpz
Kortykosteroidy				
Lotemax 0,5%	Loteprednoli etabonas	krople do oczu, zawiesina	5 mg/ml (0,5%)	Rp
Demezón	Dexamethasoni natrii phosphas	krople do oczu, roztwór	1,315 mg/ml	Rp
Dexafree	Dexamethasoni natrii phosphas	krople do oczu, roztwór	1 mg/ml	Rp
Dexamethason WZF 0,1%	Dexamethasonum	krople do oczu, zawiesina	1 mg/ml	Rp
Flarex	Fluorometholoni acetas	krople do oczu, zawiesina	1 mg/ml	Rp
Flucon	Fluorometholonum	krople do oczu, zawiesina	1 mg/ml	Rp
Kortykosteroidy w skojarzeniu z antybiotykiem				
Dexamytrex	Gentamicini sulfas + Dexamethasonum	krople do oczu, roztwór	(5 mg + 1 mg)/ml	Rp
Dexamytrex	Gentamicini sulfas + Dexamethasonum	maść do oczu	(5 mg + 0,3 mg)/g	Rp

Nazwa produktu	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Kat. dost.
Maxitrol	Dexamethasonum + Neomycinum + Polymyxinum B	krople do oczu, zawiesina	(1 mg + 3500 j.m. + 6000 j.m.)/ml	Rp
Maxitrol	Dexamethasonum + Neomycinum + Polymyxinum B	maść do oczu	(1 mg + 3500 j.m. + 6000 j.m.)/g	Rp
Mybracin	Tobramycinum + Dexamethasonum	krople do oczu, zawiesina	(3 mg + 1 mg)/ml	Rp
Primadex	Dexamethasonum + Neomycini sulfas + Polymyxini B sulfas	krople do oczu, zawiesina	(1 mg + 3500 j.m. + 60000 j.m.)/ml	Rp
Tobradex	Dexamethasonum + Tobramycinum	krople do oczu, zawiesina	(1 mg + 3 mg)/ml	Rp
Tobrosopt-DEX	Tobramycinum + Dexamethasonum	krople do oczu, zawiesina	(3 mg + 1 mg)/ml	Rp
Analogi polikarpiny				
Pilocarpinum WZF 2%	Filocarpini hydrochlori- dum	krople do oczu, roztwór	20 mg/ml	Rp
Rp- leki wydawane na receptę; Rpz- leki wydawane na receptę do zastrzeżonego stosowania				

2.2 Wybór populacji docelowej

Preparat leczniczy 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. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Ikervis® jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Oszacowanie liczby pacjentów, u których wnioskowany lek może być zastosowany zostało przedstawione w analizie wpływu na budżet.³⁶

3 Interwencja – Cyklosporyna (Ikervis®)

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklosporyny (Ikervis®) zaczerpnięte z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL).

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa	Ikervis®
Postać	Krople do oczu, mlecznobiała emulsja
Dawka	Jeden ml emulsji zawiera 1 mg cyklosporyny
Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN	Jednodawkowe pojemniki o pojemności 0,3 ml; 30 lub 90 pojemników w opakowaniu
Kod ATC; nazwa grupy	S01XA18; Leki oftalmologiczne, inne leki oftalmologiczne
Substancja czynna	Cyklosporyna
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez
Dawkowanie	Zalecana dawka to jedna kropla produktu Ikervis® raz na dobę, podawana do chorego oka (oczu) przed snem.
Droga podania	Miejscowo na gałkę oczną
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cyklosporyna ma działanie przeciwzapalne. U pacjentów z zespołem suchego oka cyklosporyna po podaniu do oka blokuje uwalnianie cytokin prozapalnych takich jak IL-2. (patrz. rozdział 3.1.2.)

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego w Unii Europejskiej.³⁷

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19 marca 2015 dopuszczenie do obrotu w UE
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

3.1.2 Mechanizm działania

Cyklosporyna (znana też jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem immunomodulującym o działaniu immunosupresyjnym. Wykazano, że cyklosporyna ma działanie przeciwzapalne oraz, że hamuje reakcje odporności komórkowej. Ponadto cyklosporyna hamuje produkcję i/lub uwalnianie cytokin prozapalnych, w tym interleukiny 2 (IL-2), zwanej też czynnikiem wzrostu limfocytów T (TCGF). Wiadomo też, że zwiększa uwalnianie cytokin przeciwzapalnych. Wyżej wymienione działanie przeciwzapalne cyklosporyny uzasadnia stosowanie jej u pacjentów z zespołem suchego oka czyli stanu, który ma mechanizm zapalno-odpornościowy. Cyklosporyna podana na gałkę oczną jest wchłaniana przez limfocyty T sąsiadujące z rogówką i spojówką i dezaktywuje fosfatazę kalcyneuryny. Inaktywacja kalcyneuryny uniemożliwia translokację czynnika transkrypcyjnego NF-AT do jądra komórkowego. W ten sposób blokuje uwalnianie cytokin prozapalnych.

3.1.3 Podstawy farmakokinetyczne działania leku

Ikervis® jest emulsją kationową olej w wodzie bez konserwantów zawierającą cyklosporynę w stężeniu 0,1%. W odróżnieniu od leku Restasis®, który jest emulsją anionową oleju rycynowego w wodzie, lek Ikervis® jest emulsją kationową olej w wodzie, dzięki czemu cyklosporyna utrzymuje się dłużej w postaci filmu łzowego na powierzchni oka, co zwiększa jej biodostępność.³⁸

Dauil i współpracownicy przeprowadzili badanie farmakokinetyki cyklosporyny w kroplach do oczu do stosowania miejscowego, w którym porównali farmakokinetykę emulsji kationowych i anionowych, a precyzyjnie:³⁹

- 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-razy większą ekspozycją na lek niż preparat Restasis® (AUC).

3.1.4 Zarejestrowane wskazania

Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.

3.1.5 Dawkowanie

Zalecana dawka leku Ikervis® to jedna kropla raz na dobę podawana do chorego oka przed snem. Odpowiedź na leczenie należy oceniać co najmniej co 6 miesięcy.

W przypadku pominięcia dawki leku należy następną dawkę podać o zwykłej porze. Nie należy podawać więcej niż jednej kropli preparatu do chorego oka.

3.1.5.1 Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów

1. Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga dostosowywania dawki.

2. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie badano działania leku Ikervis® na tych populacjach, jednakże nie wymagają one szczególnej uwagi podczas stosowania produktu Ikervis®.

3. Dzieci i młodzież

Nie jest właściwe stosowanie produktu leczniczego Ikervis® w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zespołem suchego oka, u których nie doszło do poprawy pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.

3.1.6 Sposób podawania

Produkt leczniczy Ikervis® jest podawany bezpośrednio do oka.

Przed podaniem należy umyć ręce i wstrząsnąć delikatnie pojemnikiem jednorazowym.

Pojemnik służy wyłącznie do jednorazowego użycia. Jeden pojemnik jednorazowy wystarczy do podania preparatu do obu oczu. Niewykorzystane resztki emulsji należy usunąć.

Należy polecić pacjentom zastosowanie okluzji przewodu nosowo-łzowego oraz zamknięcie powiek na 2 minuty po zakropleniu leku, aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe leku.

W przypadku stosowania więcej niż jednego preparatu okulistycznego podawanego miejscowo należy każdy z nich podawać z przynajmniej 15-minutową przerwą. Produkt leczniczy Ikervis® powinien zostać podany jako ostatni.

3.1.7 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz zakażenie oka lub jego okolicy.

3.1.8 Przedawkowanie

Jest praktycznie niemożliwe, aby po podaniu do oka doszło do miejscowego przedawkowania. W razie przedawkowania produktu Ikervis® leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące.

3.1.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leku Ikervis® nie badano u pacjentów z opryszczką oczną i dlatego powinien być stosowany ostrożnie u tych pacjentów.

Soczewki kontaktowe

Nie badano stosowania leku Ikervis® u pacjentów stosujących soczewki kontaktowe.

Jednocześnie stosowane leczenie

Dostępne są ograniczone dane o stosowaniu leku Ikervis® u pacjentów z jaskrą. W trakcie stosowania leku Ikervis® przez pacjentów z jaskrą należy zachować ostrożność, szczególnie jeśli stosowane są beta-adrenolityki, które hamują wydzielanie łez.

Wpływ na układ odpornościowy

Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym cyklosporyna, mogą osłabić mechanizmy obronne organizmu pacjenta chroniące przed zakażeniami i nowotworami złośliwymi.

Jednoczesne podawanie produktu Ikervis® z kroplami do oczu zawierającymi kortykosteroidy może nasilić działanie produktu Ikervis® na układ odpornościowy.

Substancja pomocnicza

Produkt Ikervis® zawiera chlorek cetalkonium, który może powodować podrażnienie oczu.

3.1.10 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo produktu Ikervis® oceniono w pięciu badaniach klinicznych obejmujących 532 pacjentów przyjmujących produkt Ikervis® oraz 398 pacjentów otrzymujących podłoże produktu Ikervis® (grupa kontrolna). Pacjenci przyjmowali preparat do obu oczu przynajmniej raz na dobę przez okres do jednego roku.

Najczęstsze działania niepożądane obejmowały ból oka (19,2%), podrażnienie oka (17,8%), łzawienie (6,4%), przekrwienie oka (5,5%) i rumień powieki (1,7%); były one przeważnie przemijające i występowały podczas zakraplania.

Ból w miejscu podania był miejscowym działaniem niepożądanym często zgłaszanym podczas badań klinicznych. Najprawdopodobniej można go przypisać działaniu cyklosporyny.

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne, w tym cyklosporynę, są w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zakażeń. Mogą wystąpić zakażenia uogólnione, jak i miejscowe. Może też dojść do nasilenia istniejących uprzednio zakażeń. Przypadki zakażeń w związku ze stosowaniem produktu Ikervis® zgłaszane są niezbyt często.

W Tab. 10 zestawiono występujące działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową wraz z ich częstością występowania.

Tab. 10. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach leku Ikervis® dotyczących leczenia ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana.

Zakażenia i zarażenia pa- sożytnicze	Niezbyt często	Bakteryjne zapalenie rogówki, półpasiec oczny
Zaburzenia oka	Często	Rumień powieki, nasilone łzawienie, przekrwienie oczu, nieo- stre widzenie, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, podraż- nienie oka, ból oka
	Niezbyt często	Obrzęk spojówek, zaburzenia wydzielania łez, wydzielina z oka, świąd oka, podrażnienie spojówek, zapalenie spojówek, uczucie obecności ciała obcego w oczach, obecność złogów w oku, zapa- lenie rogówki, zapalenie brzegów powiek, dekompensacja ro- gówki, gradówka, zmiany naciekowe rogówki, blizny rogówki, świąd powiek, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu podania
	Często	Podrażnienie w miejscu podania, rumień w miejscu podania, łzawienie w miejscu podania
	Niezbyt często	Reakcja w miejscu podania, dyskomfort w miejscu podania, świąd w miejscu podania, uczucie obecności ciała obcego w miejscu podania

3.1.11 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewa-
nych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku ko-
rzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego perso-
nelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za
pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.11.1 Kompetencje personelu

Leczenie produktem leczniczym Ikervis® musi być rozpoczęte przez okulistę lub innego
profesjonalnego członka personelu medycznego z odpowiednimi kwalifikacjami w dzie-
dzinie okulistyki.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wy-
kazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywie-
niowego oraz wyrobów medycznych preparat leczniczy Ikervis® nie jest refundowany
w Polsce w żadnym wskazaniu.³²

Ikervis® jest preparatem podawanym bezpośrednio na gałkę oczną zawierającym cyklosporynę. Obecnie preparaty zawierające tą samą substancję czynną refundowane są w dwóch grupach limitowych: 137.1 (*Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne*) i 138.2 (*Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne*) oraz jako leki stosowane w chemioterapii. Żaden z refundowanych produktów zawierających cyklosporynę nie ma postaci umożliwiającej podanie leku na gałkę oczną. Ponadto żaden z obecnie refundowanych produktów zawierających cyklosporynę nie jest wskazany do stosowania w przypadku ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka. Preparaty te zostały zestawione w Tab. 13 oraz Tab. 14.

Na aktualnej liście leków refundowanych nie odnaleziono preparatów w postaci umożliwiającej stosowanie do oczu, które są wskazane w leczeniu ciężkiego zespołu suchego oka.³²

W związku z powyższym produkt leczniczy Ikervis® kwalifikuje się do nowej grupy limitowej ze względu na:

- brak refundowanych leków zawierających cyklosporynę wskazanych do stosowania w leczeniu ciężkiego zespołu suchego oka,
- brak refundowanych leków zawierających inną substancję czynną wskazanych do stosowania w leczeniu ciężkiego zespołu suchego oka.

Warto zaznaczyć, że przy cenie detalicznej opakowania leku Ikervis® na poziomie [REDAKTOWANE] opakowanie zawierające 30 pojemników jednorazowych kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej, gdyż miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (105 zł), ogłoszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę.^{40,41}

Zleceniodawca proponuje instrument dzielenia ryzyka (RSS) [REDAKTOWANE]

Ceny leku Ikervis z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez niego przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Koszt opakowania preparatu Ikervis® na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę. Założono utworzenie oddzielnej grupy limitowej oraz ryczałtową odpłatność pacjenta.

Opakowanie	EAN	Cena zbytu netto (zł)	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa (zł)	Cena detaliczna (zł)	Limit (zł)

Bez uwzględnienia RSS						
Ikervis 0,3 mg x 30	4987084303585	■	■	■	■	■
Z uwzględnieniem RSS						
Ikervis 0,3 mg x 30	4987084303585	■	■	■	■	■

Tab. 13. Przegląd preparatów zawierających cyklosporynę aktualnie refundowanych w ramach leków dostępnych w aptece na receptę zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku.³²

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	59099 90787 463	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	59099 90787 289	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	59099 90787 357	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blisterów po 10 kaps.)	59099 90946 624	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	59099 90946 716	138.2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blisterów po 10 szt.)	59099 90946 426	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blisterów po 10 kaps.)	59099 90946 525	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	59099 90406 111	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	59099 90336 814	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	59099 90336 913	138.2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	59099 90336 616	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	59099 90336 715	137.1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomooczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek

137.1 - Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

138.2 - Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne

Tab. 14. Przegląd preparatów zawierających cyklosporynę aktualnie refundowanych w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku.³²

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)
Ciclosporinum	Sandimmun, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml	10 amp. po 1 ml	5909990119813	1007.0, Ciclosporinum	C.10.

3.2.3 Rekomendacje refundacyjne

3.2.3.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Do chwili obecnej (wrzesień 2018) preparat Ikervis® nie był oceniany przez AOTMiT w żadnym wskazaniu.

We wskazaniu leczenie zespołu suchego oka AOTMiT oceniał preparat Restasis®. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację prezesa AOTMiT przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii zespołu suchego oka.

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Restasis® we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenie rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Badania kliniczne średniej jakości wykazały skuteczność i bezpieczeństwo miejscowego stosowania cyklosporyny A (preparat Restasis®) w leczeniu pemfigoidu ocznego bliznowaciejącego, zespołu Sjögrena, zespół suchego oka i trudnych do wyleczenia schorzeń rogówki.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes AOTM uważa za zasadne wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Restasis® (cyclosporinum), krople do oczu a 0,05% we wskazaniu: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Produkt leczniczy Restasis® (cyclosporinum), krople do oczu a 0,05% nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych. Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny.</p> <p>Badania kliniczne średniej jakości wykazały skuteczność i bezpieczeństwo miejscowego stosowania cyklosporyny A (preparat Restasis®).</p>

3.2.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych preparatu Ikervis®

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla cyklosporyny (Ikervis®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia – <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>.

Odnaleziono 3 rekomendacje (Wielka Brytania, Szkocja, Francja) odnośnie preparatu Ikervis®. Wszystkie były pozytywne i rekomendowały stosowanie i refundowanie stosowania cyklosporyny w zespole suchego oka.

Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla cyklosporyny (Ikervis®).

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE ⁴² (Wielka Brytania), 2015	<u>NICE rekomenduje stosowanie cyklosporyny (Ikervis®) jako możliwej terapii ze społu suchego oka u osób, u których nie nastąpiła poprawa mimo stosowania preparatów sztucznych łez.</u>
SMC ⁴³ (Szkocja), 2015	<u>SMC rekomenduje stosowanie cyklosporyny (Ikervis®) w ramach publicznej służby zdrowia w leczeniu ciężkiego zespołu suchego oka u dorosłych, u których nie nastąpiła poprawa mimo stosowania preparatów sztucznych łez.</u>
HAS ⁴⁴ (Francja), 2015	<u>HAS rekomenduje stosowanie cyklosporyny (Ikervis®) oraz włączenie leku na listę leków refundowanych we wskazaniu: leczenie ciężkiego zespołu suchego oka u dorosłych, u których nie nastąpiła poprawa mimo stosowania preparatów sztucznych łez.</u>

3.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.⁴⁵

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”⁴⁶

3.3.1 Pierwotne rozważania dotyczące wyboru komparatora

W niniejszym rozdziale przedstawiono pierwotne rozważania co do wyboru komparatora przeprowadzone przed otrzymaniem pisma Prezesa AOTMiT informującego o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Jedynym produktem leczniczym refundowanym w Polsce we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego jest lek Restasis®. Restasis® nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce. W 2014 roku Restasis® uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTM w sprawie finansowania w ramach importu docelowego we wskazaniach: zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki. Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgody na refundację przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Ze względu na refundację leku Restasis® w ramach importu docelowego dostęp do leczenia tym preparatem jest utrudniony.

Innymi technologiami opcjonalnymi, które można rozważyć jako potencjalne komparatory leku Ikervis®, są leki w postaci do stosowania do oczu dopuszczone do obrotu w Polsce: kortykosteroidy (deksametazon, fluorometolon loteprednol) w monoterapii lub w skojarzeniu z antybiotykiem oraz pilokarpina. Ani kortykosteroidy ani pilokarpina (w postaci do stosowania do oczu) nie są refundowane w Polsce w leczeniu ZSO.

Pilokarpina w postaci kropli do oczu refundowana jest leczeniu jaskry, a zarejestrowana do stosowania w jaskrze z otwartym kątem bądź wąskim kątem.⁴⁷ Ponadto pilokarpina nie jest rutynowo stosowanym lekiem u pacjentów z ZSO w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego wyboru (nie ma też działania przeciwzapalnego lecz parasympatykomimetyczne polegające na pobudzaniu czynności m.in.: gruczołów łzowych).

Natomiast kortykosteroidy w postaci do stosowania do oczu nie są refundowane w żadnym wskazaniu oraz nie są zarejestrowane bezpośrednio w leczeniu ZSO. Wskazania rejestracyjne produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu zamieszczono w aneksie 5.2. Ponadto w przypadku kortykosteroidów, ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zalecane jest krótkoterminowe ich stosowanie.

Pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu zespołu suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, stanowią grupę pacjentów o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Dostęp do jedyne refundowanego leku (Restasis®) dla tych pacjentów jest znacznie utrudniony. Natomiast inne leki stosowane na gałkę oczną o działaniu przeciwzapalnym (kortykosteroidy) ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie powinny być stosowane długoterminowo.

Analizując powyższe argumenty pierwotnie uznano, że komparatorem spełniającym wymagania dotyczące wyboru komparatora z Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oraz aktualnych Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT jest lek Restasis®.

3.3.2 Pierwotne uzasadnienie wyboru leku Restasis® jako komparatora

Lek Restasis® został wybrany jako komparator dla preparatu Ikervis® ze względu na to, że był jedynym refundowanym preparatem we wnioskowanym wskazaniu. Zarówno lek Restasis® jak i Ikervis® zawierają tę samą substancję czynną - cyklosporynę, jednakże w różnych stężeniach, odpowiednio 0,05% i 0,1%. Oba leki mają postać umożliwiającą podanie cyklosporyny na gałkę oczną. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej leki zawierające cyklosporynę są rekomendowane w długoterminowym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego ZSO.^{26,27,28}

Lek Restasis® nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce. Jego refundacja była możliwa jedynie w ramach importu docelowego. Do sprowadzenia leku w ramach importu docelowego niezbędna była decyzja o zapotrzebowaniu szpitala lub lekarza prowadzącego na dany lek potwierdzona przez krajowego lub wojewódzkiego konsultanta z danej dziedziny medycyny. Następnie trzeba było uzyskać zgodę Ministerstwa Zdrowia. Procedura importu docelowego znacznie utrudniała dostęp do leku Restasis®, tym samym pacjenci z ciężkim ZSO stanowili i wciąż stanowią grupę osób o niezaspokojonych potrzebach medycznych, ze względu na ograniczony dostęp do form leczenia długoterminowego. Z danych przedstawionych w rekomendacji AOTM dla leku Restasis® wynika, że był on rzadko stosowany w Polsce. Z dostępnych danych wynikało, że w 2012 r. zrefundowano 106 opakowań leku Restasis® (dane za III kwartał), a w 2013

roku 202 opakowania (dane za II kwartał), przy czym nie wyszczególniono jednostek chorobowych dla których lek był sprowadzany.²

Ikervis® w przypadku refundacji zastąpi sprowadzany w ramach importu docelowego Restasis® co znacznie ułatwi dostęp pacjentom z ZSO do leczenia cyklosporyną.

3.3.3 Stanowisko AOTMiT w sprawie wyboru właściwego komparatora

Stanowisko AOTMiT w sprawie wyboru właściwego komparatora do analiz HTA zostało przedstawione:

1. w piśmie Prezesa AOTMiT informującym o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (pismo datowane na 30.11.2017 roku; sygnatura OT.4330.2.2017.AKP.4; zwanym dalej pismem dot. minimalnych wymagań);
2. podczas spotkania z analitykami Agencji w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku.

W piśmie dot. minimalnych wymagań czytamy:

I.1. Komparator wskazany przez wnioskodawcę jako jedyna refundowana technologia opcjonalna, tj. preparat Restasis, zgodnie z informacjami otrzymanymi od MZ nie jest obecnie refundowany (patrz pkt 2b). ... Ponadto w przedłożonych analizach (APD, AKL, AE, BIA) należy dodatkowo uwzględnić porównanie z innymi technologiami opcjonalnymi, tj. kroplami do oczu z cyklosporyną przygotowywanymi jako lek recepturowy (całkowicie pominiętymi w analizach) oraz kortykosteroidami stosowanymi do oczu (przedstawione w APD uzasadnienie ich nieuwzględnienia jako komparatora jest niewystarczające).

i dalej:

II.1.b. wybrany komparator, tj. preparat Restasis, nie jest obecnie refundowany (według informacji uzyskanych z MZ, przestał być refundowany w ramach importu docelowego w listopadzie 2016 roku, w związku z dostępnością na terytorium RP preparatu Ikervis).

i dalej:

II.3 Wybrany komparator, tj. preparat Restasis, nie jest obecnie refundowany (patrz punkt 2b) w związku z czym w analizach należy uwzględnić również inną nierefundowaną technologię alternatywną, całkowicie pominiętą w analizach, tj. krople do oczu z cyklosporyną przygotowywane jako lek recepturowy (Domagała 2014, Redliński 2012).

²Rada Konsultacyjna oraz Prezes AOTM wydali pozytywne rekomendacje w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Restasis® we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod

Podczas spotkania w siedzibie Agencji w dniu 15 grudnia analitycy AOTMiT poinformowali o otrzymaniu opinii eksperta, o obrazie leczenia ZSO w Polsce – „20% pacjentów leczonych preparatami recepturowymi cyklosporyny, 80% pacjentów leczonych steroidami w kroplach do oczu”. Obie strony wymieniły się argumentami co do możliwego wyboru komparatorów. W finalnym stanowisku analitycy AOTMiT wskazali na wymóg włączenia dwóch nowych komparatorów:

- leku recepturowego – cyklosporyna w kroplach do oczu,
- steroidów w kroplach do oczu.

3.3.4 Krople do oczu z cyklosporyną przygotowywane jako lek recepturowy

Recepturowe krople do oczu zostaną omówione w trzech etapach: (1) z perspektywy piśmiennictwa polskiego, (2) z perspektywy piśmiennictwa światowego oraz (3) z perspektywy badania rzeczywistości stosowania kropli recepturowych z cyklosporyną w Polsce przeprowadzonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

3.3.4.1 Lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną – w piśmiennictwie polskim

Zasady przyrządzania leków recepturowych – krople do oczu z cyklosporyną zostały opisane w artykule przeglądowym opublikowanym w czasopiśmie *Aptekarz Polski* (2014). Autorzy opracowania podkreślili, że krople do oczu przygotowywane są w tzw. recepturze aseptycznej. Ze względu na fakt, że tylko nieliczne apteki posiadają boks aseptyczny (inaczej – łożę aseptyczną), recepturowe preparaty kropli do oczu wykonywane są w nielicznych aptekach w Polsce.⁴⁹

Według autorów, działanie leków ocznych zależy od wielu czynników: stężenia substancji czynnej, charakteru chemicznego i wielkości cząsteczek, stopnia dysocjacji, ładunku, środowiska w jakim lek zastosowano, jałowości, izotoniczności, lepkości płynów do oczu. Wymagania stawiane kroplom ocznym zestawiono w Tab. 17.

Według autorów, w Polsce, leki recepturowe – krople do oczu z cyklosporyną sporządza się najczęściej w oparciu o preparaty Equoral lub Sandimmun Neoral (potwierdza to również praca Redliński 2012⁴⁸). Oba preparaty dostępne są w formie kapsułek elastycznych (zawierających 100 mg cyklosporyny/kapsułkę) oraz w formie roztworów o stężeniu 100 mg/ml. Według polskich autorów, przy sporządzaniu leków recepturowych częściej wykorzystywane są kapsułki. Przykładowe recepty na leki recepturowe – krople do oczu z cyklosporyną – podane przez autorów artykułu, zestawiono w Tab. 18. Z kolei, w Tab. 19 przedstawiono przykładowy przepis przygotowania leku recepturowego – krople do oczu z cyklosporyną.

Tab. 17. Wymagania stawiane lekom pod postacią kropli do oczu (Źródło: *Aptekarz Polski*⁴⁹).

Wymaganie	Komentarz
-----------	-----------

Wymaganie	Komentarz
Jałowość	Konieczność sporządzania w warunkach aseptycznych (w tzw. boksie aseptycznym, inaczej - łożu aseptycznej).
Konserwowanie	Pojemniki wielodawkowe nie powinny zawierać więcej niż 10 ml preparatu, ponieważ wtedy krople oczne nie muszą być konserwowane. Krople stosowane na oko zranione lub po zabiegu chirurgicznym nie mogą zawierać środków konserwujących.
Izotoniczność z płynem łzowym	Jeżeli ciśnienie osmotyczne kropli znacznie odbiegałoby od ciśnienia płynu łzowego, krople po wpuszczeniu do oka wywoływałyby uczucie pieczenia oraz miejscowe podrażnienie.
Izohydryczność z płynem łzowym	Krople powinny mieć pH zbliżone do pH płynu łzowego, czyli 7,0 - 7,4. Dopuszczalne są pewne odchylenia, gdyż dzięki układom buforowym płynu łzowego możliwe jest wprowadzenie do oka niewielkich ilości płynu o odmiennym pH bez wystąpienia wrażenia podrażnienia.
Przezroczystość	Wolność od zanieczyszczeń nierozpuszczalnych.
Brak zanieczyszczeń mechanicznych	

Tab. 18. Przykładowe recepty na lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną (Źródło: Aptekarz Polski 2014⁴⁹).

Nr recepty	Treść recepty
1	<i>Rp.</i> <i>Equoral 0,2</i> <i>Oleum Ricini ad 10,0</i> <i>M.f. gtt. ophth.</i>
2	<i>Rp.</i> <i>Sandimmun Neoral 0,2</i> <i>Oleum Ricini ad 10,0</i> <i>M.f. gtt. ophth.</i>
3	<i>Rp.</i> <i>2% Sol. Cyclosporini 10,0</i> <i>M.f. gtt. ophth.</i>

Tab. 19. Przykładowy przepis przygotowania leku recepturowego – krople do oczu z cyklosporyną – z wykorzystaniem preparatu Equoral (Źródło: Aptekarz Polski 2014).

1. Olej rycynowy wyjałowić w sterylizatorze powietrznym ogrzewając go w temperaturze 160 °C przez jedną godzinę. Przesączyć na gorąco w warunkach aseptycznych przez suchy, jałowy sączek.
2. Do sporządzenia 2% kropli ocznych cyklosporyny niezbędne są dwie kapsułki preparatu Equoral (lub Neoral), co daje łączną dawkę 200 mg cyklosporyny.
3. Przy pomocy sterylnej igły przekłuwamy kapsułki. Ich zawartość przenosimy do jałowej parowniczk. Dolewamy niewielką ilość jałowego oleju rycynowego (ok. 3 ml). Całość dokładnie mieszamy przy pomocy jałowej kliszki.
4. Tarujemy jałową butelkę na 10 ml (szklaną bądź plastikową).
5. Zawartość parowniczk przynosimy do butelki i uzupełniamy jałowym olejem rycynowym do 10 gramów.
6. Butelkę zakręcamy sterylnym zakraplaczem i opisujemy na pomarańczowej sygnaturze z symbolem oka.

3.3.4.2 Lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną – w piśmiennictwie europejskim

Kompleksowe podsumowanie preparatów cyklosporyny: (1) wytwarzanych przemysłowo i zarejestrowanych do stosowania u ludzi lub zwierząt, (2) recepturowych – przygotowywanych w aptekach szpitalnych lub otwartych oraz (3) rozwijanych w badaniach klinicznych, przedstawiono w przeglądzie Lallemand 2017.⁵² W podsumowaniu artykułu, autorzy zwrócili uwagę na fakt, że do dnia dzisiejszego opisano ponad 50 różnych podejść (składów preparatów) na dostarczenie cyklosporyny do oka. Optymalna forma cyklosporyny do podania do oka pozostaje największym wyzwaniem farmaceutyki okulistycznej i stymuluje intensywne badania – bardziej intensywne niż latanoprost – jeden z najczęściej przepisywanych leków w okulistyce.

W części poświęconej lekom recepturowym, autorzy opisali różnorodność podejść w przygotowywaniu recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (Tab. 20), wynikającą m.in. z zastosowania:

- różnych źródeł cyklosporyny (roztwory do iniekcji, niesterylne roztwory doustne; dla przypomnienia – wg Aptekarza Polskiego w Polsce najczęściej są to kapsułki doustne);⁴⁹
- różnych rozpuszczalników – olejowych (olej rycynowy, oliwa z oliwek, olej z orzeszków ziemnych, olej kukurydziany, komercyjne dostępne preparaty triglicerydów) bądź wodnych (roztwory soli, sztuczne łzy);
- różnych składników uzupełniających (etanol, glicerol, polisorbat);
- różnych stężeń (0,05% do 2%).

Autorzy zasugerowali unikanie podłoży olejowych ze względu na zwiększanie przepuszczalności rogówki i wzrost ryzyka działania toksycznego cyklosporyny. Wskazali na ryzyko zapalenia powierzchni oka wynikające z dużych różnic osmolarności płynu łzowego (303,7 mOsmol/kg), a niektórych podłoży opartych na sztucznych łzach (430 mOsmol/kg). Zwrócili uwagę na ryzyko braku/utruty sterylności preparatów recepturowych. **Ze względu na heterogeniczność składów oraz procesów przygotowywania i pakowania preparatów recepturowych cyklosporyny w kroplach do oczu, nieuniknione są różnice w skuteczności oraz bezpieczeństwie poszczególnych preparatów.**

Innego spojrzenia dostarczają wyniki badania ankietowego dot. stosowania cyklosporyny do oka, przeprowadzonego w latach 2013 - 2014 w 28 państwach członkowskich Unii Europejskiej (Labbe 2017⁵⁰). Preparaty cyklosporyny o charakterze recepturowym są dostępne w 17 z 28 państw (60,7%), przy czym charakteryzują się dużą różnorodnością składów podłoży, stężeń (0,05 - 2%) oraz zaleceń lekarskich co do częstości stosowania (od 1 do 6 razy dziennie). W badaniu tym, Polska została zaliczona do państw:

- z okazjonalnym stosowaniem cyklosporyny w kroplach do oczu,
- w których głównym wskazaniem do stosowania cyklosporyny w kroplach do oczu są zespół suchego oka, zespół Sjogrena oraz zespół Stevensa-Johnsona,
- w których cyklosporyna przepisywana jest jako lek I lub II rzutu, w leczeniu skojarzonym ze steroidami miejscowymi bądź bez steroidów,
- w których cyklosporyna jest dostępna w ramach rozwiązań skierowanych do indywidualnych pacjentów (podobnie jak we Francji, Niemczech, Szwecji, Wielkiej Brytanii, a w przeciwieństwie do Czech i Danii - gdzie Restasis® jest lekiem zarejestrowanym).

Autorzy badania w podsumowaniu zwrócili uwagę na fakt, że brak zarejestrowanego produktu leczniczego cyklosporyny (badanie prowadzono przed rejestracją Ikervis®) i **stosowanie leków recepturowych prowadzi do braku nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego i aktywnego zbierania danych o działaniach niepożądanych.**

Szczegółów organizacji wytwarzania recepturowej cyklosporyny we Francji dostarcza praca Eroglu 2017.⁵¹ We Francji, recepturowana cyklosporyna w kroplach do oczu przygotowywana jest w zróżnicowanych stężeniach (0,05%, 0,1%, 0,5%, 1% oraz 2%) w sieci ośmiu dużych aptek szpitalnych. Produkcja tych preparatów wynosiła w latach 2004 - 2006 poniżej 35 000 opakowań i wzrosła w latach 2008 - 2010 do blisko 170 000 opakowań. Taka skala produkcji wielkością zbliżona jest do produkcji przemysłowej i nie przypomina receptury aptecznej w Polsce.⁵¹

Tab. 20. Charakterystyka różnych wariantów leków recepturowych – krople do oczu z cyklosporyną – przedstawionych w przeglądzie Lallemand 2017 (Źródło: Tabela 3, Lallemand 2017⁵²).

Wyjściowe źródło cyklosporyny	Rozpuszczalnik	Składniki uzupełniające	Stężenie cyklosporyny w leku	Referencje
Roztwór do iniekcji Sandimmune® (50 mg/ml)	Sztuczne tazy (Dulcilarmes®) Roztwory soli Oliwa z oliwek Olej rycynowy Olej kukurydziany Triglicerydy średniołańcuchowe (Miglyol®) Olej z orzeszków ziemnych	Etanol (± odparowywanie) ± polisorbat Lub Polietykselowany olej rycynowy (Cremophor®) ± glicerol ± sztuczne tazy	0,1 - 2%	Bontemps 2008 ⁵³ Nourry 2006 ⁵⁴ Minguez 1992 ⁵⁵ Reinhard 1999 ⁵⁶ Leconte-Astruc 2008 ⁵⁷ Borel 2009 ⁵⁸ Knagenhjelm 1999 ⁵⁹
Roztwór doustny Sandimmune® (100 mg/ml)	Olej rycynowy Oliwa z oliwek Olej z orzeszków ziemnych		0,05 - 2%	Benitez del Castillo 1994 ⁶⁰ Nourry 2006 ⁵⁴ Minguez 1992 ⁵⁵ Fauvel 2008 ⁶¹ Knagenhjelm 1999 ⁵⁹

	<i>0,5% sol. Cyclosporini</i> <i>m.f. gutt. opht.</i> <i>10 ml S. 3x</i>
3	<i>Rp.</i> <i>Cyclosporini 0,5</i> <i>Oleum ricini ad 10,0</i> <i>M.f. gutt. opht.</i> <i>S. 1x</i>

* O napisanie typowej recepty na lek recepturowy - cyklosporynę w kroplach do oczu - poproszono dwóch okulistów. Okulista nr 1 przedstawił dwa pierwsze zapisy różniące się tylko stężeniem cyklosporynowych preparacie.

Wyniki II etapu

W II etapie badania, przedstawiciele firmy Santen przeprowadzili wywiady w aptekach wskazanych przez okulistów, jako apteki zajmujące się recepturą aseptyczną i wykonujące leki okulistyczne, w tym cyklosporynę w kroplach do oczu. Docelowo badanie miało objąć 6 aptek, w tym trzy szpitalne oraz trzy otwarte.

Wyniki II etapu można streścić następująco:

1. Pomimo licznych wywiadów z okulistami zajmującymi się leczeniem zespołu suchego oka, w tym w warunkach szpitalnych, nie zidentyfikowano żadnej apteki szpitalnej w Polsce wykonującej leki recepturowe - cyklosporyna w kroplach do oczu.
2. W trakcie wywiadów z okulistami zidentyfikowano trzy apteki otwarte zajmujące się recepturą aseptyczną położone w dużych miastach w Polsce - [REDACTED]. Okuliści wskazywali na bardzo ograniczoną liczbę miejsc, w których można zrealizować receptę na lek recepturowy - cyklosporyna w kroplach do oczu. W opinii ankietowanych okulistów: [REDACTED]. W opinii okulistów [REDACTED] - w mieście tym nie ma możliwości wykonania takiego leku recepturowego.
3. W Tab. 22 zestawiono wyceny recept uzyskanych w I etapie badania. Ankietowani farmaceuci byli zgodni, że w przypadku leku recepturowego - cyklosporyna w kroplach do oczu - pacjent ponosi całkowite koszty leku (leki recepturowe są refundowane, jeśli refundowane są substancje stanowiące składniki leku recepturowego, co nie ma miejsca w przypadku cyklosporyny).
4. W aptece nr 3 nie wyceniono kropli z cyklosporyną na podłożu z olejem rycynowym.
5. Średni koszt leku recepturowego - cyklosporyna w kroplach do oczu - wyniósł 55,96 zł za opakowanie. Ze względu na objętość preparatu (10 ml) oraz deklarację

waną trwałość (30 dni w aptekach przygotowujących lek w opakowaniu zbiorczym), można założyć, że jest to koszt 30-dniowej terapii.

6. W Tab. 23 zestawiono zalecenia co do przechowywania preparatu (w warunkach chłodniczych - przy opakowaniu zbiorczym; w temperaturze pokojowej - w przypadku minimsów) oraz zalecenia co do trwałości (30 dni - przy opakowaniu zbiorczym; 1 dzień - w przypadku minimsu po otwarciu).

Tab. 22. Wyceny leków recepturowych – cyklosporyna w kroplach do oczu z trzech aptek otwartych prowadzących recepturę aseptyczną. We wszystkich przypadkach pacjent ponosi całkowite koszty wykonania leku. Wyniki II etapu badania przeprowadzonego przez firmę Santen (luty 2018).

Nr recepty	Treść recepty	Apteka nr 1	Apteka nr 2	Apteka nr 3
1*	<i>Rp.</i> <i>0,2% sol. Cyclosporini</i> <i>m.f. gutt. opht.</i> <i>10 ml S. 4x</i>	54,0 zł	52,38 zł	52,50 zł
2*	<i>Rp.</i> <i>0,5% sol. Cyclosporini</i> <i>m.f. gutt. opht.</i> <i>10 ml S. 3x</i>	54,0 zł	52,38 zł	52,50 zł
3	<i>Rp.</i> <i>Cyclosporini 0,5</i> <i>Oleum ricini ad 10,0</i> <i>M.f. gutt. opht.</i> <i>S. 1x</i>	56,0 zł	77,39 zł	-
Średnia z recept w danej aptece		54,67 zł	60,72 zł	52,50 zł
Średnia z aptek		55,96 zł		
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				

Tab. 23. Trwałość oraz warunki przechowywania dla leków recepturowych – cyklosporyna w kroplach do oczu z trzech aptek otwartych prowadzących recepturę aseptyczną. Wyniki II etapu badania przeprowadzonego przez firmę Santen (luty 2018).

Nr recepty	Treść recepty	Apteka nr 1	Apteka nr 2	Apteka nr 3
1*	<i>Rp.</i> <i>0,2% sol. Cyclosporini</i>	30 dni (2-8°C)	1 dzień**** (temp. pokojowa)	30 dni (2-8°C)

	<i>m.f. gutt. opht.</i> 10 ml S. 4x			
2*	Rp. 0,5% sol. Cyclosporini <i>m.f. gutt. opht.</i> 10 ml S. 3x	30 dni (2-8°C)	1 dzień**** (temp. pokojowa)	30 dni (2-8°C)
3	Rp. Cyclosporini 0,5 Oleum ricini ad 10,0 <i>M.f. gutt. opht.</i> S. 1x	30 dni (2-8°C)	1 dzień**** (temp. pokojowa)	-
<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <p>**** apteka ma możliwość przygotowania minimisów, czyli jednorazowych opakowań (starczających na jeden dzień) z lekiem bez konserwantów</p>				

3.3.5 Krople do oczu z kortykosteroidami

Kortykosteroidy w monoterapii lub w skojarzeniu z antybiotykiem oraz cyklosporyną są zalecane do krótkotrwałego stosowania na gałkę oczną w leczeniu ZSO w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego wyboru (leczenie przeciwzapalne). W długoterminowym leczeniu podaje się cyklosporynę.⁶³

Terapia składająca się z kortykosteroidów w połączeniu z preparatami sztucznych łez może być komparatorem spełniającym wymóg AOTMiT dotyczący porównania z istniejącą praktyką kliniczną, jednakże problem stanowi to, że ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, kortykosteroidy zalecane są do stosowania krótkoterminowego. Długotrwałe stosowanie kropli do oczu z kortykosteroidami prowadzi do zwiększonego ryzyka nadciśnienia wewnątrzgałkowego, zakażeń gałki ocznej oraz zaćmy.⁶⁴

Żaden z produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy nie jest wskazany bezpośrednio w leczeniu ZSO (Tab. 24).

Aby dodefiniować miejsce steroidów w terapii ZSO przeprowadzono przegląd podręczników okulistyki i farmakologii okulistyki dostępnych w Bibliotece Głównej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (patrz kolejny rozdział). Przedstawiono również perspektywę najnowszych wytycznych terapii ZSO – wytycznych DEWS II z 2017 roku (rozdział 3.3.5.2).²⁵

Tab. 24. Wskazania rejestracyjne produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu.

Nazwa produktu	Skład	Postać farmaceutyczna	Wskazanie rejestracyjne
Deksametazon			
Demezoni ⁶⁵	Dexamethasoni natrii Phosphas 1,315 mg/ml	krople do oczu, roztwór	Leczenie steroidami niezakaźnych stanów zapalnych w obrębie spojówki, rogówki i przedniego odcinka oka, w tym alergii, podrażnień, oparzeń termicznych i chemicznych.
Dexafree ⁶⁶	Dexamethasoni natrii phosphas	krople do oczu, roztwór	Leczenie niezakaźnych stanów zapalnych wpływających na przedni odcinek oka.
Dexamethason WZF 0,1% ⁶⁷	Dexamethasonum	krople do oczu, zawiesina	Leczenie stanów zapalnych spojówki, rogówki i przedniego odcinka oka odpowiadających na leczenie steroidami, takich jak: zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, zapalenie tęczęwki, zapalenie ciała rzęskowego, alergiczne i wiosenne zapalenie spojówek, półpaścowe zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowe zapalenie rogówki oraz nieswoiste powierzchowne zapalenie rogówki. Wskazany również do stosowania w leczeniu uszkodzeń rogówki powstałych na skutek oparzeń chemicznych, radiacyjnych lub cieplnych, a także po wbiciu ciał obcych. Wskazany do stosowania po zabiegach chirurgicznych w celu zmniejszenia nasilenia reakcji zapalnych oraz zapobieganiu odrzucenia przeszczepu.
Fluorometolon			
Flarex ⁶⁸	Fluorometholoni acetat 1 mg/ml	krople do oczu, zawiesina	Leczenie niezakaźnych chorób zapalnych oczu, reagujących na kortykosteroidy, takich jak stany zapalne spojówki gałkowej i powiekowej, rogówki oraz przedniego odcinka gałki ocznej.
Flucon ⁶⁹	Fluorometholonum 1 mg/ml	krople do oczu, zawiesina	Leczenie niezakaźnych chorób zapalnych oczu, reagujących na kortykosteroidy, takich jak stany zapalne spojówki gałkowej i powiekowej, rogówki oraz przedniego odcinka gałki ocznej.
Loteprednol			

Nazwa produktu	Skład	Postać farmaceutyczna	Wskaźanie rejestracyjne
Lotemax 0,5% ⁷⁰	Loteprednol etabonas	krople do oczu, zawiesina	Leczenie zapalenia pooperacyjnego po zabiegach w chirurgii okulistycznej.

3.3.5.1 Krople do oczu z kortykosteroidami w leczeniu ZSO – przegląd podręczników farmakologii i okulistyki

Zgodnie z „Podręcznikiem Farmakologii i Terapii Goodmana i Gilmana” glukokortykosteroidy odgrywają ważną rolę w leczeniu chorób zapalnych oka. Z powodu działania przeciwzapalnego, glukokortykoidy w kroplach są stosowane do leczenia nasilonych stanów alergicznych oka, przedniego zapalenia błony naczyniowej, stanów zapalnych przydatków oraz związanych z infekcjami i ocznym bliznowaciejącym pemfigoidem, pooperacyjnym stanem zapalnym po operacjach. Jednocześnie podręcznik zwraca uwagę na potencjalną toksyczność glukokortykosteroidów. Stosowanie glukokortykosteroidów w postaci kropli (jak również tabletek, kremów, podawanie doszkliskowe, dożylnie) związane jest z występowaniem powikłań ze strony narządu wzroku. Obejmują one **rozwój zaćmy podtorebkowej tylnej, wtórnych zakażeń oraz jaskry wtórnej z otwartym kątem przesączania**. Znacznie zwiększone ryzyko rozwinięcia się jaskry wtórnej występuje u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku jaskry. Przy braku wywiadu rodzinnego dotyczącego jaskry otwartego kąta przesączania, tylko około 5% osób reaguje znaczną wyższą ciśnienia śródgałkowego na długotrwałe podawanie kortykosteroidów w kroplach lub ogólnie. Jednak w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego, leki te mogą wywołać umiarkowany do znacznego wzrost ciśnienia śródgałkowego u nawet 90% pacjentów.⁷¹

Z kolei w „Klinicznej farmakologii okulistycznej” Prosta zwraca się uwagę na fakt, że **po dłuższym (> 2 tygodni) stosowaniu** glikokortykosteroidów w postaci kropli lub maści do oczu może występować zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (co w nieleczonych przypadkach może prowadzić do uszkodzenia nerwu wzrokowego i zaćmy podtorebkowej).⁷²

W podręczniku „Choroby zapalne oczu” Kańskiego i wsp. autorzy stwierdzają, że w przypadku zaburzeń o charakterze suchego oka niskie dawki steroidów w kroplach są **efektywnym uzupełniającym leczeniem w przypadku ostrego pogorszenia**. Jednocześnie cyklosporyna w kroplach (0,05%, 0,1%) jest bezpiecznym, dobrze tolerowanym lekiem, redukującym zapalenie mediowane przez limfocyty gruczołu łzowego. Powoduje ona wzrost liczby komórek kubkowych (przyp. autora: odpowiadających za produkcję śluzu chroniącego oko) i odwraca proces metaplastji nabłonka w nabłonek wielowarstwowy płaski.⁷³

Z kolei w podręczniku okulistyki „Diagnostyka i leczenie chorób oczu. Praktyka ambulatoryjna oraz w warunkach ostrego dyżuru w szpitalu” Kunimoto i wsp., w rozdziale poświęconym zespołowi suchego oka wymieniają następujące opcje terapeutyczne:

sztuczne łzy bez konserwantów, maści lub żele nawilżające na noc, okluzję punktów łzowych, cyklosporynę, opatrunek lub komorę wilgotną (autorzy w ogóle nie wymieniają steroidów).⁷⁴

Tab. 25. Zestawienie badań randomizowanych i serii przypadków dot. zastosowania kortykosteroidów zewnętrznych w zespole suchego oka (Źródło: Jones 2017, str. 593, tab. 8, z modyfikacjami).

Kod badania	Populacja	Badane interwencje	N	Długość badania	Rodzaj badania	Uwagi
Randomizowane badania kliniczne						
Avunduk 2003 ⁷⁵	Zespół suchego oka (z lub bez zespołu Sjögrena)	3 grupy: - AT - AT + flurbiprofen - AT + FML 0,1%	32	1 mies.	RCT, pojedyncze zaślepienie	
Pflugfelder 2004 ⁷⁶	Zespół suchego oka	Etabonian loteprednolu 0,5% Vs podłoże	64	1 mies.	RCT, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie	
Lee 2006 ⁷⁷	Zespół suchego oka	Prednizolon 0,1% (1. oko) Kwas hialuronowy 0,1% (2. oko)	41	1 mies.	RCT, podwójnie zaślepienie	
Sheppard 2014 ⁷⁸	Zespół suchego oka (łagodny do umiarkowanego)	Etabonian loteprednolu vs AT (przed rozpoczęciem terapii CsA)	61	6 tyg.	RCT, podwójnie zaślepienie	
Kheirkhah 2015 ⁷⁹	Zespół suchego oka spowodowany dysfunkcją gruczołów Meiboma	3 grupy: - AT - etabonian loteprednolu 0,5% - etabonian loteprednolu 0,5% + tobramycyna 0,3%	60	1 mies.	RCT, podwójnie zaślepienie	

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza problemu decyzyjnego

Lin 2015 ³⁰	Zespół Sjögrena	FML 0,1% + kwas hialuronowy 0,1% Vs 0,5% CsA + 0,1% kwas hialuronowy	40	2 mies.	RCT	
Pinto-Fraga 2016 ³¹	Zespół suchego oka	FML 0,1% Vs AT	41	3 tyg.	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo	
Serie przypadków						
Marsh 1999 ³²	Zespół Sjögrena	Metylprednizolon 1%, bez konserwantów	21	2 tyg.	Retrospektywne, seria przypadków	Przedłużone leczenie (do 6 mies.) powodowało wzrost ciśnienia śródgałkowego i zaćmę
Sainz de la Maza 2000 ³³	Zespół Sjögrena	Metylprednizolon 1%, bez konserwantów	15	2 mies.	Prospektywne	
Yang 2006 ³⁴	Zespół suchego oka	FML 0,1%	30	1 mies.	Prospektywne	
Jonisch 2010 ³⁵	Ch. powierzchni oka	Deksametazon 0,01%, bez konserwantów	31	3 mies.	Retrospektywne	

AT - sztuczne łzy; FML - fluorometolon

3.3.5.2 Krople do oczu z kortykosteroidami w leczeniu ZSO – w wytycznych klinicznych

Według wytycznych TFOS DEWS II (*Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II*) z 2017 roku, kortykosteroidy są z powodzeniem wykorzystywane w szerokim zakresie chorób zapalnych, włącznie z zespołem suchego oka.²⁵ Szereg badań randomizowanych oraz obserwacyjnych potwierdził wartość kliniczną **krótkich kursów steroidów** w leczeniu ZSO (patrz Tab. 25). Jednocześnie, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów wiąże się z ryzykiem. Powikłania takiej jak: nadciśnienie śródgałkowe, zaćma, zakażenia oportunistyczne mogą wystąpić nawet po krótkim okresie stosowania.⁸²

Najnowsze badania wskazują na **uzupełniającą się rolę terapii ZSO steroidami w kroplach do oczu oraz cyklosporyną**. Inicjacja leczenia ZSO, przy pomocy 2-tygodniowego kursu loteprednolem 0,5%, zastosowanego przed rozpoczęciem długotrwałej terapii cyklosporyną 0,05%, umożliwiła szybszą poprawę w zakresie testu Schirmera, barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS), barwienia się spojówki i rogówki zielenią lizaminy oraz objawów podmiotowych, w porównaniu do pacjentów, u których leczenie cyklosporyną poprzedzono 2-tygodniowym kursem leczenia sztucznymi łzami.⁷⁸

3.3.6 Charakterystyka komparatorów

W Tab. 26 przedstawiono podstawowe informacje dotyczące leku Restasis®. Informacje o leku Restasis® zaczerpnięto z charakterystyki produktu zamieszczonej na stronie FDA.⁸⁶ Restasis® jest dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych od października 2003 r. we wskazaniu: zwiększanie produkcji łez u osób, u których produkcja łez jest prawdopodobnie zmniejszona z powodu stanu zapalnego oka związanego z zespołem suchego oka.⁸⁷

W Tab. 27 zestawiono podstawowe informacje dotyczące preparatów recepturowych cyklosporyny.

Podstawowe informacje dotyczące preparatów steroidów w kroplach do oczu dostępnych w Polsce zestawiono w Tab. 24.

Tab. 26. Restasis - charakterystyka komparatora.

Nazwa handlowa	Restasis®
Postać farmaceutyczna	Emulsja stosowana przeciwzapalnie w celu wspomagania produkcji łez w zespole suchego oka
Wskazania	Wspomaganie produkcji łez u pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym oka wywołanym przez zespół suchego oka.
Skład	Substancja czynna: 1 ml emulsji zawiera 0,05 mg cyklosporyny. Substancje pomocnicze: gliceryna, olej rycynowy, polisorbat 80, karbomer 1432, woda oczyszczona, wodorotlenek sodu w celu doprowadzenia pH.
Dawkowanie	2 razy dziennie po 1 kropli preparatu do chorego oka <u>Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów:</u> 1. Pacjenci w podeszłym wieku Populacja pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga dostosowywania dawki. 2. Dzieci i młodzież Bezpieczeństwo stosowania preparatu Restasis® nie zostało zbadane wśród pacjentów poniżej 16 roku życia.
Rodzaj i wielkość opakowania	Jednodawkowe pojemniki zawierające 0,4 ml emulsji. Opakowanie zawiera 32 pojemniki.
Przeciwwskazania	Infekcja oka, opryszczka rogówki, nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku
Działania niepożądane	Bardzo często: Pieczenie oka (17%) Często: ból oka, uczucie obecności ciała stałego, zamazywanie widzenia, kłucie w oku, świąd, łzawienie, wydzielina z oka, przekrwienie spojówek
Mechanizm działania	Cyklosporyna jest środkiem immunosupresyjnym. U pacjentów, których produkcja łez jest zablokowana przez stan zapalny gałki ocznej, cyklosporyna działa jako immunomodulator. Dokładny mechanizm nie jest znany.

Tab. 27. Lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu – charakterystyka komparatora.

Nazwa handlowa	Nie dotyczy (preparaty recepturowe)
Postać farmaceutyczna	Krople do oczu
Wskazania	Nie dotyczy (brak dokumentacji rejestracyjnej)
Skład	Zmienny. Źródło cyklosporyny – zarejestrowane i wytwarzane przemysłowo preparaty cyklosporyny doustnej lub roztwory do iniekcji (np. Neoral, Equaoral). Stężenie cyklosporyny w leku recepturowym: zmienne - 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 2%, 5% (100-krotne różnice!) Postać - roztwór wodny (na bazie roztworu soli fizjologicznej lub sztucznych łez) lub na bazie oleju, najczęściej naturalnego (olej rycynowy, oliwa z oliwek, olej z orzeszków ziemnych, olej kukurydziany), ew. na bazie komercyjnie dostępnych preparatów (np. triglicerydów).
Dawkowanie	Zmienne (od 1 do 6 razy dziennie). Zależne od stężenia cyklosporyny oraz arbitralnej decyzji lekarza.
Rodzaj i wielkość opakowania	Zmienne. Zależne od wyboru aptekarza przygotowującego lek recepturowy i dostępności opakowań w aptece.
Przeciwwskazania	Nie dotyczy (brak dokumentacji rejestracyjnej)
Działania niepożądane	Nie dotyczy (brak dokumentacji rejestracyjnej). Brak usankcjonowanego i ustrukturyzowanego procesu rejestracji działań niepożądanych. Zwiększone ryzyko kontaminacji oraz braku sterylności w porównaniu z preparatami wytwarzanymi przemysłowo (zgodnie z <i>Good Manufacturing Practice, GMP</i>).
Mechanizm działania	Podobny do preparatów cyklosporyny wytwarzanych przemysłowo.

3.3.7 Podsumowanie wyboru komparatorów

3.3.7.1 Lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu

Istnieją zasadnicze różnice między lekami recepturowymi a lekami wytwarzanymi przemysłowo i zarejestrowanymi do stosowania u ludzi. W takim porównaniu, leki recepturowe charakteryzują się:

- brakiem badań klinicznych skuteczności,
- brakiem badań klinicznych bezpieczeństwa,
- brakiem badań biorównoważności,
- brakiem dokumentacji dla pacjenta (ulotki lekowej),
- brakiem systemu raportowania działań niepożądanych,
- brakiem kontroli jakości,
- brakiem standaryzacji,
- zwiększonym ryzykiem zanieczyszczeń mikrobiologicznych.⁵¹

Zgodnie z wytycznymi DEWS, jednym z kluczowych kroków w rozwoju terapii zespołu suchego oka, było wyeliminowanie czynników konserwujących z leków nawilżających. Wspomniane substancje konserwujące mogą przyczyniać się do stanu zapalnego powierzchni oka. Leki recepturowe w pojemnikach wielodawkowych, ze względu na ryzyko kontaminacji, muszą zawierać środki konserwujące.^{88,89}

Ze względu na heterogeniczność składów oraz procesów przygotowywania i pakowania preparatów recepturowych cyklosporyny w kroplach do oczu, nieuniknione są różnice w skuteczności oraz bezpieczeństwie poszczególnych preparatów. W odnalezionym piśmiennictwie i przeprowadzonym badaniu stężenia preparatów recepturowych cyklosporyny wahały się 100-krotnie (od 0,05% do 5%).

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że cyklosporyna recepturowa jest lekiem nierefundowanym, autorzy analiz HTA stoją na stanowisku, że lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu – nie jest właściwym komparatorem. Niemniej, wychodząc na przeciw oczekiwaniom AOTMiT zostanie przedstawiona w analizach jako komparator.

3.3.7.2 Steroidy w kroplach do oczu

Krople do oczu zawierające steroidy są również preparatami nierefundowanymi w Polsce. Są stosowane w okulistyce, w tym w zespole suchego oka, jednak miejsce, warunki i zalecenia do ich stosowania wydają się być inne niż w przypadku cyklosporyny w kroplach do oczu.

Steroidy w kroplach do oczu są traktowane jako efektywne uzupełniające leczenie w przypadku ostrego pogorszenia. Po dłuższym (>2 tygodni) stosowaniu glikokortykosteroidów w postaci kropli lub maści do oczu mogą występować powikłania: rozwój zaćmy podtorebkowej tylnej, wtórnych zakażeń oraz jaskry wtórnej

z otwartym kątem przesączania. Z tego względu, krople do oczu zawierające steroidy są zalecane do krótkiego stosowania (czas trwania randomizowanych badań klinicznych wahał się od 3 tygodni do 2 miesięcy), podczas gdy cyklosporyna w kroplach do oczu jest lekiem do dłuższej stosowania (czas trwania badań SANSIKA i SICCANOVE - 1 rok).

Najnowsze badania wskazują na uzupełniającą się rolę terapii ZSO steroidami w kroplach do oczu oraz cyklosporyną. Rozpoczęcie terapii ZSO od 2-tygodniowego kursu steroidów w kroplach do oczu, a następnie kontynuacja leczenia cyklosporyną w kroplach do oczu, prowadziło do szybszej i bardziej wyrażonej poprawy.

W tym kontekście, nie wydaje się by po wprowadzenie do refundacji cyklosporyna w kroplach do oczu zastąpiła steroidy w kroplach do oczu. Obie terapie są stosowane w ZSO w odmiennych wskazaniach (steroidy - nagłe pogorszenie; cyklosporyna - kolejny etap leczenia, po nieskuteczności sztucznych łez) i odmienny sposób (steroidy - krótko; cyklosporyna - długo). Relacje między nimi mają charakter komplementarny, a nie konkurencyjny.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że steroidy w kroplach do oczu nie są refundowane w ZSO (ani w żadnym innym wskazaniu), autorzy analiz HTA stoją na stanowisku, że nie są one właściwym komparatorem. Niemniej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT zostaną przedstawione w analizach jako komparator.

3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁴⁶, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona na podstawie oceny następujących parametrów:

- stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną,
- stopnia barwienia się rogówki i spojówki zielenią lizaminy,
- wyniku testu wydzielania łez Schirmer'a,
- czasu przzerwania filmu łzowego (TBUT, ang. *tear film break-up time*),
- wyniku kwestionariusza OSDI (ang. *Ocular Surface Disease Index*),
- nasilenia dyskomfortu ocznego w skali VAS (ang. *visual analogue scale*),
- odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (ang. *investigator's global evaluation of efficacy*),
- zużycia preparatów sztucznych łez,
- jakości życia pacjentów ocenionej za pomocą kwestionariuszy użytych w badaniach klinicznych.

Ocena bezpieczeństwa w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona na podstawie zdarzeń niepożądanych, w tym:

- ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych,
- zdarzeń/działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia,
- zdarzeń/działań niepożądanych oczu oraz układowych

Przedstawione powyżej efekty kliniczne są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Informacje na temat walidacji oraz istotności klinicznej wyników uzyskanych przy użyciu skal zostaną, w przypadku dostępności takich danych w literaturze, przedstawione w analizie klinicznej.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone wyszukiwanie dowodów naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności, dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, które umożliwią porównanie leku Ikervis® z lekiem Restasis® we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie oceniającym (ang. *assessment report*) opublikowanego na stronie EMA, lek Ikervis® został zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej głównie na podstawie wyników dwóch badań klinicznych III fazy (SANSIKA i SICCANOVE) prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą nośnik produktu, obejmujących dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka (suchym zapaleniem rogówki i spojówki), spełniających kryteria DEWS (ang. *International Dry Eye Workshop*, międzynarodowe warsztaty zespołu suchego oka).⁹⁰

W badaniu SANSIKA uczestniczyło 246 pacjentów z zespołem suchego oka i ciężkim zapaleniem rogówki (zdefiniowanym jako stopień 4 w zmodyfikowanej skali Oxford opartej na metodzie barwienia fluoresceiną [CFS]), natomiast w badaniu SICCANOVE wzięło udział 492 pacjentów z zespołem suchego oka i z umiarkowanym lub ciężkim zapaleniem rogówki (zdefiniowanym jako stopień 2 do 4 w ocenie metodą CFS).

Charakterystykę zidentyfikowanych badań III fazy leku Ikervis® przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Charakterystyka odnalezionych badań cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w terapii zespołu suchego oka.

Kod badania	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja	Komparator	Główne punkty końcowe	Typ badania (finansowanie)
SANSIKA	2-tygodniowa faza wymycia + (część 1) 24-tyg. faza randomizowana + (część 2) 24-tyg. faza otwarta dotycząca bezpieczeństwa	pacjenci z ciężkim zespołem suchego oka, którzy nie uzyskali poprawy pomimo leczenia sztucznymi łzami (N=245)	cyklosporyna A 0,1% w postaci kropli do oczu (emulsja kationowa, bez konserwantów), jedna kropla do każdego oka przed snem oraz wolne od konserwantów substytutu łez używane w razie konieczności (roztwór soli, preparat Larmabak) (N=154)	nośnik, jedna kropla do każdego oka przed snem oraz wolne od konserwantów substytutu łez używane w razie konieczności (roztwór soli, preparat Larmabak) (N=91)	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ocenioną barwieniem rogówki fluoresceiną (ang. <i>corneal fluorescein staining</i>, CFS) oraz kwestionariusz OSDI; wynik barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS) oraz wynik kwestionariusza OSDI; ocena dyskomfortu oka skalą VAS; wynik testu wydzielania łez Schirmmera (bez znieczulenia); zużycie substytutów łez; ogólna ocena skuteczności wg badacza; wynik barwienia się spojówki zieloną lizaminą z wykorzystaniem skali van Bijsterveld; czas przzerwania filmu łzowego; osmolarność filmu łzowego; ekspresja ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA-DR) na powierzchni spojówki; wynik kwestionariusza stworzonego przez <i>National Eye Institute</i> dotyczące go funkcji wzroku (NEI VFQ-25, ang. <i>National Eye Institute Visual Function Questionnaire</i>); tolerancja i bezpieczeństwo. 	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (Santen SAS)

Kod badania	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja	Komparator	Główne punkty końcowe	Typ badania (finansowanie)
SICCANOVE	2-tygodniowa faza wymycia + 24-tyg. faza randomizowana	pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka, którzy nie uzyskali poprawy mimo terapii konwencjonalnej (N=492)	cyklosporyna A 0,1% w postaci kropli do oczu (emulsja kationowa) oraz sztuczne łzy nie częściej niż 6 x dziennie po jednej kropli do każdego oka (N=242)	nośnik oraz sztuczne łzy nie częściej niż 6 x dziennie po jednej kropli do każdego oka (N=250)	<ul style="list-style-type: none"> ocena barwienia rogówki fluoresceiną (wg zmodyfikowanej skali Oxford); ogólna ocena pacjenta dotycząca wszystkich objawów dyskomfortu oczu, niezwiązanych z wkropleniem badanego leku, przeprowadzona za pomocą skali VAS; zmiana każdego objawu dyskomfortu oczu, niezwiązanego z wkropleniem badanego leku, przeprowadzona za pomocą skali VAS; wynik barwienia się spojówki zielenią lizaminy z wykorzystaniem skali van Bijsterveld; wynik testu wydzielenia łez Schirmera; czas przzerwania filmu łzowego; wynik kwestionariusza OSDI; odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na barwienie oka fluoresceiną (ocena wg zmodyfikowanej skali Oxford); ogólna ocena skuteczności wg badacza; średnia liczba wkropleń sztucznych łez w ciągu dnia; tolerancja i bezpieczeństwo. 	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (Novagali Pharma)

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy klinicznej, którym jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny 0,01% w postaci kropli do oczu (emulsja kationowa, preparat Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, w porównaniu z:

- lekiem Restasis® (cyklosporyna 0,05% w postaci kropli do oczu, emulsja anionowa),
- lekami recepturowymi - krople do oczu z cyklosporyną,
- kortykosteroidami w kroplach do oczu.

Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Ikervis® we wskazaniu „leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez”, zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują kwalifikację do nowej grupy limitowej. Lek Ikervis® ma być dostępny w aptece na receptę z ryczałtową odpłatnością pacjentów.

Populacja docelowa dla leku Ikervis® stanowi grupę pacjentów o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Refundacja leku Ikervis® umożliwi osobom cierpiącym na ciężkie zapalenie rogówki w przebiegu zespołu suchego oka łatwiejszy dostęp rekomendowanej przez wytyczne kliniczne terapii przeciwzapalnej cyklosporyną w postaci kropli do oczu.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Kontekst kliniczny w g schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.
Interwencja (I)	Cyklosporyna 0,1% (Ikervis), jedna kropla raz na dobę do chorego oka/oczu
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna 0,05% (Restasis), jedna kropla dwa razy na dobę do chorego oka/oczu • Nośnik leku (komparator na potrzeby porównania pośredniego) <p>Komparatory zgodne ze stanowiskiem AOTMiT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek recepturowy - cyklosporyna w kroplach do oczu • Steroidy w kroplach do oczu (zarejestrowane i dostępne w Polsce: deksametazon, fluorometolon, loteprednol)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności zostanie przeprowadzona na podstawie poniższych parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną, • stopnia barwienia się rogówki i spojówki zielenią lizaminy, • wyniku testu wydzielania łez Schirmer'a, • czasu przerwania 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>), • odpowiedzi 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. <p>Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, • zdarzeń/działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, • zdarzeń/działań niepożądanych oczu oraz układowych.
Typ badań (S)	randomizowane badania kliniczne oraz najwyższej wiarygodności badania dotyczące efektywności praktycznej

5 Aneks

5.1 Jakość danych i klasyfikacja siły zaleceń uwzględnione w wytycznych

Organizacja	Klasyfikacja
AAO; 2015 r. ²⁷	<p>Klasyfikacja badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I++: wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych (RCT), lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu (ang. <i>bias</i>); • I+: dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT, lub badania RCT o niskim ryzyku błędu; • I-: metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT, lub badania RCT o dużym ryzyku błędu; • II++: wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo małym ryzykiem błędu i w wysokim prawdopodobieństwie prawdziwości zaobserwowanych zależności; • II+: dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z małym ryzykiem błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem prawdziwości zaobserwowanych zależności; • II-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z dużym ryzykiem błędu i istotnym ryzykiem braku prawdziwości zaobserwowanych zależności; • III: badania nieanalityczne (np.: serie przypadków, opisy przypadków). <p>Klasyfikacja jakości dowodów ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dobra jakość (GQ, ang. <i>good quality</i>): jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły przekonanie o oszacowanym efekcie; • umiarkowana jakość (MQ, ang. <i>moderate quality</i>): jest prawdopodobne, że dalsze badania będą miały znaczny wpływ na nasze przekonanie o oszacowanym efekcie i mogą zmienić oszacowanie; • niewystarczająca jakość (IQ, ang. <i>insufficient quality</i>): jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały znaczny wpływ na nasze przekonanie o oszacowanym efekcie i jest prawdopodobne, że zmienią oszacowanie; oszacowany efekt jest bardzo niepewny. <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • silna rekomendacja (SR, ang. <i>strong recommendation</i>): przyznawana kiedy pożądane efekty stosowanej terapii wyraźnie przeważają nad niekorzystnymi efektami lub wyraźnie nie przeważają; • uznaniowa rekomendacja (DR, ang. <i>discretionary recommendation</i>): stosowana kiedy stosunek korzyści do ryzyka jest mniej pewny, albo z powodu niskiej jakości danych albo ponieważ dowody wskazują na to iż korzystne i niekorzystne efekty są prawie takie same.

5.2 Wskazania rejestracyjne produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu

Nazwa produktu	Skład	Postać farmaceutyczna	Wskazanie rejestracyjne
Lotemax 0,5% ⁷⁰	Loteprednoli etabonas	krople do oczu, zawiesina	Leczenie zapalenia pooperacyjnego po zabiegach w chirurgii okulistycznej.
Dexafree ⁶⁶	Dexamethasoni natrii phosphas	krople do oczu, roztwór	Leczenie niezakaźnych stanów zapalnych wpływających na przedni odcinek oka.
Dexamethason WZF 0,1% ⁶⁷	Dexamethasonum	krople do oczu, zawiesina	<p>Produkt leczniczy wskazany do stosowania w leczeniu stanów zapalnych spojówki, rogówki i przedniego odcinka oka odpowiadających na leczenie steroidami, takich jak: zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, zapalenie tęczęwki, zapalenie ciała rzęskowego, alergiczne i wiosenne zapalenie spojówek, półpaścowe zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowe zapalenie rogówki oraz nieswoiste powierzchowne zapalenie rogówki.</p> <p>Wskazany również do stosowania w leczeniu uszkodzeń rogówki powstałych na skutek oparzeń chemicznych, radiacyjnych lub cieplnych, a także po wbiciu ciał obcych.</p> <p>Wskazany do stosowania po zabiegach chirurgicznych w celu zmniejszenia nasilenia reakcji zapalnych oraz zapobieganiu odrzucenia przeszczepu.</p>
Demezoni ⁶⁵	Dexamethasoni natrii Phosphas 1,315 mg/ml	krople do oczu, roztwór	Leczenie steroidami niezakaźnych stanów zapalnych w obrębie spojówki, rogówki i przedniego odcinka oka, w tym alergii, podrażnień, oparzeń termicznych i chemicznych.
Flarex ⁶⁸	Fluorometholoni acetat 1 mg/ml	krople do oczu, zawiesina	Leczenie niezakaźnych chorób zapalnych oczu, reagujących na kortykosteroidy, takich jak stany zapalne spojówki gałkowej i powiekowej, rogówki oraz przedniego odcinka gałki ocznej.
Flucon ⁶⁹	Fluorometholonum 1 mg/ml	krople do oczu, zawiesina	Leczenie niezakaźnych chorób zapalnych oczu, reagujących na kortykosteroidy, takich jak stany zapalne spojówki gałkowej i powiekowej, rogówki oraz przedniego odcinka gałki ocznej.

Nazwa produktu	Skład	Postać farmaceutyczna	Wskazanie rejestracyjne
Dexamytrex ⁹¹	Gentamicini sulfas + Dexamethasonum	krople do oczu, roztwór	Zakażenia przedniego odcinka oka wywołane drobnoustrojami wrażliwymi na gentamycynę, takie jak bakteryjne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki - bez uszkodzenia nabłonka i uszkodzenia brzegów powiek z silnymi objawami zapalenia, Wtórnie zakażone zapalenia alergiczne spojówek i brzegów powiek.
Dexamytrex ⁹²	Gentamicini sulfas + Dexamethasonum	maść do oczu	Zakażenia przedniego odcinka oka wywołane drobnoustrojami wrażliwymi na gentamycynę, takie jak bakteryjne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki - bez uszkodzenia nabłonka i uszkodzenia brzegów powiek z silnymi objawami zapalenia. Wtórnie zakażone zapalenia alergiczne spojówek i brzegów powiek.
Maxitrol ⁹³	Dexamethasonum + Neomycinum + Polymyxinum B	krople do oczu, zawiesina	Leczenie chorób oczu ze współistniejącym odczynem zapalnym, odpowiadających na stosowanie steroidów, w przypadkach, w których wskazane jest stosowanie kortykosteroidów i jednocześnie podejrzewa się lub istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia bakteryjnego oka (np. w chorobach zapalnych spojówek powiekowych i gałkowych, rogówki, przedniego odcinka gałki ocznej, przewlekłym zapaleniu błony naczyniowej przedniego odcinka oka oraz uszkodzeniach rogówki wywołanych oparzeniami, np. chemicznymi, radiacyjnymi, ciepłymi, lub wbiciem ciał obcych).
Maxitrol ⁹⁴	Dexamethasonum + Neomycinum + Polymyxinum B	maść do oczu	
Primadex ⁹⁵	Dexamethasonum + Neomycini sulfas + Polymyxini B sulfas	krople do oczu, zawiesina	
Mybracin ⁹⁶	Tobramycinum + Dexamethasonum	krople do oczu, zawiesina	Produkt leczniczy Mybracin stosuje się u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie zapalenia i zapobieganie zakażeniu po operacyjnym usunięciu zaćmy • Leczenie bakteryjnego zapalenia spojówek i brzegów powiek.
Tobradex ⁹⁷	Dexamethasonum + Tobramycinum	krople do oczu, zawiesina	Zapobieganie i leczenie zapalenia oraz zapobieganie zakażeniom związanym z chirurgicznym leczeniem zaćmy u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

Nazwa produktu	Skład	Postać farmaceutyczna	Wskazanie rejestracyjne
Tobrosopt-DEX ⁹⁸	Tobramycinum + Dexamethasonum	krople do oczu, zawiesina	Zapobieganie i leczenie zapalenia oraz zapobieganie zakażeniu po operacyjnym usunięciu zaćmy u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

5.3 Badanie rzeczywistości stosowania leku recepturowego – cyklosporyna w kroplach do oczu – w Polsce: ankieta skierowana do okulistów.

Szanowny Panie Doktorze,

Szanowna Pani Doktor,

W związku z procesem przygotowywania analizy oceny technologii medycznych (HTA) dla leku Ikervis zaistniała potrzeba scharakteryzowania rynku preparatów cyklosporyny w kroplach do oczu, przygotowywanych jako leki recepturowe w aptekach otwartych bądź aptekach szpitalnych.

W związku z powyższym, prosimy o zapisanie poniżej typowej recepty na lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu – jaką Pan Doktor/Pani Doktor zapisali by dorosłemu pacjentowi do leczenia ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu zespołu suchego oka (u którego nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez).

Rp.

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Jakie dawkowanie powyższego preparatu Pan Doktor/Pani Doktor zaleciłoby pacjentowi scharakteryzowanemu powyżej?

..... / dziennie

Na jaki czas leczenia wystarcza standardowo ilość leku zapisana przez Pana Doktora / Panią Doktor powyżej?

.....

Dziękujemy za udział w ankiecie!

5.4 Badanie rzeczywistości stosowania leku recepturowego – cyklosporyna w kroplach do oczu – w Polsce: ankieta skierowana do farmaceutów.

Szanowna Pani Magister,

Szanowny Panie Magistrze,

W związku z procesem przygotowywania analizy oceny technologii medycznych (HTA) dla leku Ikervis zaistniała potrzeba scharakteryzowania rynku preparatów cyklosporyny w kroplach do oczu, przygotowywanych jako leki recepturowe w aptekach otwartych bądź aptekach szpitalnych.

W związku z powyższym, prosimy o wycenę typowych recept na leki recepturowe cyklosporyna w kroplach do oczu, które zostały wskazane przez okulistów ankietowanych w pierwszej fazie badania.

Recepta nr 1

Rp.

0,2% sol. Cyclosporini

m.f. gutt. opht.

10 ml s. 4x

Wycena preparatu: zł

w tym:

koszt pacjenta: zł

wartość refundacji NFZ: zł

Jaka będzie trwałość podanego preparatu kropli do oczu po otwarciu opakowania? dni

Jakie będą zalecenia odnośnie przechowywania leku?

Recepta nr 2

Rp.

0,5% sol. Cyclosporini

m.f. gutt. opht.

10 ml S. 3x

Wycena preparatu: zł

w tym:

koszt pacjenta: zł

wartość refundacji NFZ: zł

Jaka będzie trwałość podanego preparatu kropli do oczu po otwarciu opakowania? dni

Jakie będą zalecenia odnośnie przechowywania leku?

Recepta nr 3

Rp.

Cyclosporini 0,5

Oleum ricini ad 10,0

M.f. gutt. opht.

S. 1x

Wycena preparatu: zł

w tym:

koszt pacjenta: zł

wartość refundacji NFZ: zł

Jaka będzie trwałość podanego preparatu kropli do oczu po otwarciu opakowania? dni

Jakie będą zalecenia odnośnie przechowywania leku?

Dziękujemy za udział w ankiecie!

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

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.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 01.08.2018 Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.5, 3.3.6
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kw erend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
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	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 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. Kryteria DEWS stopnia nasilenia zespołu suchego oka	16
Tab. 2. Chorobowość zespołu suchego oka	23
Tab. 3. Interwencje rekomendowane w leczeniu średniozaawansowanego lub ciężkiego zespołu suchego oka oraz w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego wyboru.....	26
Tab. 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zespół suchego oka.	30
Tab. 5. Wycena punktowa świadczenia zabiegowego wykonywanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.....	37
Tab. 6. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce do stosowania u zwierząt zawierające cyklosporynę w postaci do stosowania do oczu. ³⁵	38
Tab. 7. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce w postaci do stosowania do oczu zawierające cyklosporynę, kortykosteroidy oraz analogi polikarpiny. ³⁴	38
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	40
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego w Unii Europejskiej.	40
Tab. 10. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach leku Ikervis® dotyczących leczenia ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana.....	45
Tab. 11. Wnioskowane wskazanie oraz wnioskowany sposób finansowania.....	46
Tab. 12. Koszt opakowania preparatu Ikervis® na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę. Założono utworzenie oddzielnej grupy limitowej oraz ryczałtową odpłatność pacjenta.	47
Tab. 13. Przegląd preparatów zawierających cyklosporynę aktualnie refundowanych w ramach leków dostępnych w aptece na receptę zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku. ³²	49
Tab. 14. Przegląd preparatów zawierających cyklosporynę aktualnie refundowanych w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku. ³²	52
Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii zespołu suchego oka.	53
Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla cyklosporyny (Ikervis®).....	54
Tab. 17. Wymagania stawiane lekom pod postacią kropli do oczu (Źródło: Aptekarz Polski ⁴⁷).....	58
Tab. 18. Przykładowe recepty na lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną (Źródło: Aptekarz Polski 2014).	59
Tab. 19. Przykładowy przepis przygotowania leku recepturowego – krople do oczu z cyklosporyną – z wykorzystaniem preparatu Equoral (Źródło: Aptekarz Polski 2014).	60
Tab. 20. Charakterystyka różnych wariantów leków recepturowych – krople do oczu z cyklosporyną – przedstawionych w przeglądzie Lallemand 2017 (Źródło: Tabela 3, Lallemand 2017).....	62

Tab. 21. Przykładowe recepty na lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną – zebrane w trakcie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych – okulistów zajmujących się leczeniem zespołu suchego oka w Polsce (Źródło: badanie przeprowadzone przez firmę Santen; styczeń 2018).....	63
Tab. 22. Wyceny leków recepturowych – cyklosporyna w kroplach do oczu z trzech aptek otwartych prowadzących recepturę aseptyczną. We wszystkich przypadkach pacjent ponosi całkowite koszty wykonania leku. Wyniki II etapu badania przeprowadzonego przez firmę Santen (luty 2018).....	65
Tab. 23. Trwałość oraz warunki przechowywania dla leków recepturowych – cyklosporyna w kroplach do oczu z trzech aptek otwartych prowadzących recepturę aseptyczną. Wyniki II etapu badania przeprowadzonego przez firmę Santen (luty 2018).....	65
Tab. 24. Wskazania rejestracyjne produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu.....	67
Tab. 25. Zestawienie badań randomizowanych i serii przypadków dot. zastosowania kortykosteroidów zewnętrznych w zespole suchego oka (Źródło: Jones 2017, str. 593, tab. 8, z modyfikacjami).....	70
Tab. 26. Restasis - charakterystyka komparatora.....	73
Tab. 27. Lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu – charakterystyka komparatora.....	74
Tab. 28. Charakterystyka odnalezionych badań cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w terapii zespołu suchego oka.....	79
Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	82

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Algorytm ODDISEY diagnozy ciężkiego zespołu suchego oka (tłumaczenie własne).....	15
Ryc. 2. Klasyfikacja zespołu suchego oka (ZSO) wg wytycznych TFOS DEWS II (Źródło: Craig 2017, Fig. 3, str. 281).....	17
Ryc. 3. Schemat procesu diagnostycznego zespołu suchego oka wg wytycznych TFOS DEWS II (Źródło: Wolffsohn 2017, Fig. 5, str. 556).....	19
Ryc. 4. Ogólny schemat procesu diagnostycznego i leczenia zespołu suchego oka wg wytycznych TFOS DEWS II (Źródło: Jones 2017, Fig. 1, str. 608). ADDE – zespół suchego oka spowodowany niedoborem wodnej składowej filmu łzowego, EDE – zespół suchego oka spowodowany nadmiernym parowaniem filmu łzowego.....	29

PIŚMIENNICTWO

- ¹ The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) *The Ocular Surface* 2007;5(2).
- ² Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008.
- ³ 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(9):1168-1176.
- ⁴ Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 276-283.
- ⁵ Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 539-574.
- ⁶ Ambroziak AM, program edukacyjny „kompedium okulistyki”, ciężki zespół suchego oka – epidemiologia i klasyfikacja na podstawie aktualnych wytycznych ODDISEY algorytm, Zeszyt 1’2014 (25).
- ⁷ EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report, 2012, EMA/450332/2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/09/WC500131815.pdf [dostęp 10.02.2017]
- ⁸ Ropo A. EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Clinical Development and Scientific Advice Dry Eye, 2011.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/11/WC500117620.pdf [dostęp 10.02.2017]
- ⁹ Szaflik J, Ambroziak AM, Diagnostyka zespołu suchego oka w praktyce okulistycznej, 2007.
- ¹⁰ McDonald M, Patel DA, Keith MS, Snedecor SJ. Economic and humanistic burden of dry eye disease in Europe, North America, and Asia: a systematic literature review, *The Ocular Surface*, 2016;14(2):144-167.
- ¹¹ American Academy of Ophthalmology. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern 2013. <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp--2013> [dostęp 24.01.2017]
- ¹² Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology.* 2003; 110(7): 1412-1419.
- ¹³ Schaumberg DA et al. Prevalence of Dry Eye Syndrome Among US Women. *Ophthalmol* 2003;136:318-326.
- ¹⁴ Schaumberg DA et al. Prevalence of Dry Eye Disease among US Men: Estimates from the Physicians’ Health Studies. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127(6): 763-768.
- ¹⁵ Moss SE et al. Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Syndrome, 2000, *Arch Ophthalmol*, 118,1264-1268.
- ¹⁶ Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea.* 1999;18(4):408-11.
- ¹⁷ Jacobsson LT et al. Dry eyes or mouth-an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren’s syndrome, 1989, *J Autoimmun.* 1989;2(4):521-7.
- ¹⁸ Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol.* 2006;13:263-274.

¹⁹ The epidemiology of dry eye disease. 2007 Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS). The Ocular Surface 2007;5(2).

²⁰ Galor A et al. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Syndrome in a United States Veterans Affairs Population. Am J Ophthalmol. 2011; 152(3): 377-384.

²¹ Viso E et al. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). Ophthalmic Epidemiol. 2009;16(1):15-21.

²² Lee AJ et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. Br J Ophthalmol. 2002;86(12):1347-51.

²³ Yazdani C et al. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. Clin Ther. 2001;23(10):1672-82.

²⁴ American Academy of Ophthalmology. Podsumowanie założeń dla zalecanych algorytmów postępowania w praktyce klinicznej. 2013. Wersja przetłumaczona na język polski. www.pto.com.pl [dostęp 16.06.2016], wersja angielska dostępna na stronie: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp--2013> [dostęp 23.01.2017]

²⁵ Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. Ocul Surf. 2017; 15: 575-628.

²⁶ Niemiecki Związek Lekarzy Okulistów (BVA), Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne (DOG). Wytyczne nr 11: Zespół suchego oka i zapalenie brzegów powiek. Stan na listopad 2015 roku.

<http://augeninfo.de/leit/leit11.pdf> [dostęp 23.01.2017]; polskie tłumaczenie <http://www.mp.pl/okulistyka/wytyczne/wytyczne-i-artykuly/144531,ze-spol-suchego-oka-i-zapalenie-brzegow-powiek-wytyczne-bad-i-dog.html> [dostęp 23.01.2017]

²⁷ American Academy of Ophthalmology. Dry Eye Syndrome Summary Benchmark for preferred practice pattern® guidelines. American Academy of Ophthalmology, November 2015. <http://www.aao.org/summary-benchmark-detail/dry-eye-syndrome-summary-benchmark--october-2015> [dostęp 23.01.2017]

²⁸ Canadian Association of Optometrist. National Dry Eye Disease Guidelines for Canadian Optometrists. Screening, Diagnosis and Management of Dry Eye Disease: Practical Guidelines for Canadian Optometrists. Canadian Journal of optometry 2014, vol. 76 Suppl. 1.

https://opto.ca/sites/default/files/resources/documents/cjo_dry_eye_supplement_2014.pdf [dostęp 23.01.2017]

²⁹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/166/SRP/U_8_109_140225_stanowisko_72_Restasis_import.pdf [dostęp 23.01.2017]

³⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie

<https://www.gov.pl/zdrowie/wykaz-refundowanych-wyrobow-medycznych> [dostęp 01.08.2018]

³¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie

<https://www.gov.pl/zdrowie/wykaz-refundowanych-wyrobow-medycznych> [dostęp 01.08.2018]

³² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.

<https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-29-sierpnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 05.09.2018]

³³ Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-222018dsoz,6739.html> [dostęp 22.08.2018]

³⁴ Rejestr Produktów Leczniczych: Produkty lecznicze wpisane do Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, Produkty lecznicze wpisane do Wspólnotowego Rejestru Produktów Leczniczych.

<http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp: 05.09.2018]

³⁵ Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, stan na dzień 1 stycznia 2017 r.

http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/45/journal/3754 [dostęp 01.08.2018]

³⁶ Golicki D, Wójcik A, Ożdżyński Ł, Niewada M. Cyklosporyna (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2018.

³⁷ Charakterystyka produktu leczniczego Ikervis®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002066/WC500186590.pdf [dostęp 26.01.2017].

³⁸ 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.

³⁹ 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.

⁴⁰ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r.

<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160001456&min=1> [dostęp: 23.09.2016]

⁴¹ Ustawa z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę. Dz.U.2002.200.1679. <http://www.abc.com.pl/du-akt/-/akt/dz-u-02-200-1679> [dostęp: 23.09.2016]

⁴² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta369> [dostęp 02.08.2018].

⁴³ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ciclosporin_eye_drops_Ikervis_FINAL_Sept_Amended_091015_for_website.pdf [dostęp 02.08.2018].

⁴⁴ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14365_IKERVIS_PIC_INS_Avis3_CT14365.pdf [dostęp: 02.08.2018].

⁴⁵ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.

⁴⁶ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp 24.01.2017].

⁴⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Pilocarpinum WZF 2%.

<http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5301> [dostęp 27.01.2017]

⁴⁸ Redliński A, Czekał T, Ciszewski M. Przypadki off label use i orphan drugs w recepturze aptecznej. Część 1. Płynne postacie leku. *Farmacja Polska*. 2012; 68(4): 219-227.

⁴⁹ Domagała K, Kołodziejczyk MK, Nachajski MJ. Współczesna receptura apteczna widziana oczami stażysty. *Aptekarz Polski*. 2014; 100(78e): 6-9.

⁵⁰ Labbé A, Baudouin C, Ismail D, Amrane M, Garrigue JS, Leonardi A, Figueiredo FC, Van Setten G, Labetoulle M. Pan-European survey of the topical ocular use of cyclosporine A. *J Fr Ophtalmol*. 2017; 40(3): 187-195.

⁵¹ Eroglu YI. A comparative review of Haute Autorité de Santé and National Institute for Health and Care Excellence health technology assessments of Ikervis® to treat severe keratitis in adult patients with dry eye disease which has not improved despite treatment with tear substitutes. *J Mark Access Health Policy*. 2017; 5(1): 1336043.

⁵² Lallemand F, Schmitt M, Bourges JL, Gurny R, Benita S, Garrigue JS. Cyclosporine A delivery to the eye: A comprehensive review of academic and industrial efforts. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017; 117: 14-28.

⁵³ Bontemps C, Rougeron A, Sautou-Miranda V, Boyer A, Chopineau J. Stability of cyclosporine eye drops. In: Presented at European Symposium on Clinical Pharmacy, Dubrovnik, Croatia, 2008.

⁵⁴ Nourry H, Perrot S, Martin C, Chaumeil C, Cambourieu C, Rat P, Warnet JM. Cytotoxicity evaluation of different eye drops with cyclosporine oral solution (Sandimmun). *J. Fr. Ophtalmol*. 2006; 29: 251-257.

⁵⁵ Minguez E, Tiestos MT, Cristobal JA, Castillo J, Dapena MP, Palomar A. Intraocular absorption of cyclosporin A eyedrops. *J. Fr. Ophtalmol*. 1992; 15: 263-267.

⁵⁶ Reinhard T, Sundmacher R. Topical cyclosporin A in Thygeson's superficial punctate keratitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1999; 237: 109-112.

⁵⁷ Leconte-Astruc V, Robert PY, Marquet P, Ratsimbazafy V. Mise au point de formes galéniques de cyclosporine à usage oculaire. In: Presented at 9ème congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, Marseille, 2000.

⁵⁸ Borel A, Albertini E, Bonnin N, Bontemps C, Boyer A, Chopineau J, Chiambaretta F. Une nouvelle cyclosporine A 1% et 2%: toxicité, tolérance et observance. Abstract 7581, in: Presented at Société Française d'Ophtalmologie (SFO), Paris, 2009.

⁵⁹ Knagenhjelm SK, Froyland K, Ringvold A, Bjerkas E, Kjonniksen I. Toxicological evaluation of cyclosporine eye drops. *Acta Ophthalmol*. 1999; 77: 200-203.

⁶⁰ Benitez del Castillo JM, del Aguila C, Duran S, Hernandez J, Garcia Sanchez J. Influence of topically applied cyclosporine A in olive oil on corneal epithelium permeability. *Cornea*. 1994; 13: 136-140.

⁶¹ Fauvel M, Morand K, Brandely ML, Batista R, Renard G, Chast F. Collyre de cyclosporine 2%: validation d'un conditionnement en polyéthylène basse densité. *J. Pharm. Clin*. 2008; 27: 221-226.

⁶² Solacutan, Diclofenacum natrium, żel, 1 tuba po 26 g, EAN 5909991289652 we wskazaniu: miejscowe leczenie wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. Analiza ekonomiczna. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4832-005-2017-zlc> [dostęp 10.01.2017]

⁶³ Ambroziak AM. Zaburzenia powierzchni oka - jak indywidualizować leczenie? https://www.podyplomie.pl/okpd_online/articles/15744 [dostęp 18.08.2016]

⁶⁴ Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000 Dec;11(6):478-483.

⁶⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Demezon 1,315 mg/ml
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35694> [dostęp 02.08.2018]

⁶⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexafree.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15970> [dostęp 02.08.2018]

⁶⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethason WZF 0,1%.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1834> [dostęp 02.08.2018]

⁶⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Flarex.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9263> [dostęp 02.08.2018]

⁶⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Flucon.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2471> [dostęp 02.08.2018]

⁷⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Lotemax 0,5%.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15838> [dostęp 02.08.2018]

⁷¹ Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton ILO. Red. wydania polskiego - Buczek W. Podręcznik farmakologii i terapii Goodmana i Gilmana. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010, str. 738.

⁷² Prost ME, Jachowicz R, Nowak JZ. Kliniczna farmakologia okulistyka. Edra Urban & Partner, Wrocław 2016, str. 212.

⁷³ Kański JJ, Pavesio CE, Tuft SJ. Red. wydania I polskiego - Misiuk-Hojto M. Choroby zapalne oczu. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008, str. 20-23.

⁷⁴ Kunitomo DY, Kanitkar KD, Makar MS. Red. wydania polskiego - Stankiewicz A. Diagnostyka i leczenie chorób oczu. Praktyka ambulatoryjna oraz w warunkach ostrego dyżuru w szpitalu. MediPage, Warszawa 2007, str. 54-56.

⁷⁵ Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):593e602.

⁷⁶ Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, Chodosh J, Holland EJ, De Paiva CS, et al. A 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. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444e57.

⁷⁷ Lee HK, Ryu IH, Seo KY, Hong S, Kim HC, Kim EK. Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients. *Ophthalmology* 2006;113:198e205.

⁷⁸ Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, Slonim CB, Solomon R, Solomon KD, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens* 2014;40(5):289e96.

⁷⁹ Kheirkhah A, Dohlman TH, Amparo F, Arnoldner MA, Jamali A, Hamrah P, et al. Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122(4):662e8.

⁸⁰ Lin T, Gong L. Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjogren syndrome: a randomized clinical trial in China. *Med Baltim* 2015;94:e551.

⁸¹ Pinto-Fraga J, Lopez-Miguel A, Gonzalez-Garcia MJ, Fernandez I, et al. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress. *Ophthalmology* 2016;123(1):141e53.

⁸² Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(4):811e6.

⁸³ Sainz De La Maza Serra M, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. Arch Soc Esp Oftalmol 2000;75:751e6.

⁸⁴ Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. J Zhejiang Univ Sci B 2006;7(8):675e8.

⁸⁵ Jonisch J, Steiner A, Udell IJ. Preservative-free low-dose dexamethasone for the treatment of chronic ocular surface disease refractory to standard therapy. Cornea 2010;29(7):723e6.

⁸⁶ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-023_Restasis_Prntlbl.PDF [dostęp 27.01.2017].

⁸⁷ Drug Approval Package. Restasis Cyclosporine Ophthalmic Emulsion. Approval Date: 10/10/2003 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-023_Restasis.cfm [dostęp 23.01.2017]

⁸⁸ Pflugfelder S, Geerling G, Kinoshita S, et al. Management and therapy of dry eye disease: report of the management and therapy subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocul Surf. 2007 Apr;5(2):163-178.

⁸⁹ Schuster E, Schneider S. Cyclosporin-Augentropfen verordnen: wie geht das in der Praxis? Der Augenarzt. 2015 Feb;1. Heft: 23-24.

⁹⁰ Ikervis : EPAR - Public assessment report.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicine/002066/human_med_001851.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 31.03.2017]

⁹¹ Charakterystyka Produkt Leczniczego Dexamytrex (krople do oczu, rozwór).

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1837> [dostęp 02.08.2018]

⁹² Charakterystyka Produkt Leczniczego Dexamytrex (maść do oczu).

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1838> [dostęp 02.08.2018]

⁹³ Charakterystyka Produkt Leczniczego Maxitrol (krople do oczu, zawiesina).

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4216> [dostęp 02.08.2018]

⁹⁴ Charakterystyka Produkt Leczniczego Maxitrol (maść do oczu).

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7944> [dostęp 02.08.2018]

⁹⁵ Charakterystyka Produkt Leczniczego Primadex.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30664> [dostęp 02.08.2018]

⁹⁶ Charakterystyka Produkt Leczniczego Mybracin.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30088> [dostęp 02.08.2018]

⁹⁷ Charakterystyka Produkt Leczniczego Tobradex.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10841> [dostęp 02.08.2018]

⁹⁸ Charakterystyka Produkt Leczniczego Tobrosopt-DEX.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16923> [dostęp 02.08.2018]