



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Ikervis (cyklosporyna)
we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.2.2017

Data ukończenia: 11 października 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy SANTEN Oy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem SANTEN Oy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: SANTEN Oy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| AAO | American Academy of Ophthalmology |
| ADDE | Niedobór warstwy wodnistej (ang. Aqueous Deficient Dry Eye) |
| AE | Analiza ekonomiczna |
| AEs | Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events) |
| Agencja / AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKL | Analiza kliniczna |
| AR | Analiza racjonalizacyjna |
| AT | Sztuczne łzy (ang. artificial tears) |
| AW | Analiza wrażliwości |
| AWA | Analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB/BIA | Analiza wpływu na budżet |
| BCDVA | obniżona najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali (ang. best-corrected distance visual activity) |
| BVA/DOG | Berufsverband der Augenärzte Deutschlands/Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft |
| CCA | Analiza konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis) |
| CD | Cena detaliczna |
| CFS | Skala stopniująca barwienie powierzchni oka (ang. Corneal Fluorescein Staining) |
| CHB | Cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CMA | Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis) |
| CsA | Cyklosporyna |
| CUR | Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio) |
| CZN | Cena zbytu netto |
| DED | Ciężki zespół suchego oka (ang. severe dry eye disease); |
| DEWS | International Dry Eye Workshop |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DR | Dyskrecjonalna rekomendacja (ang. discretionary recommendation) |
| EDE | Nadmierne wyparowywanie łez (ang. Evaporative Dry Eye) |
| EFTA | Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| GKS | Glikokortykosteroidy |
| GQ | Dobra jakość dowodów (ang. good quality) |
| GTIN | Kod przedmiotu handlu (ang. Global Trade Item Number) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HLA-DR | Ludzkie antygeny leukocytarne (ang. human leukocyte antigens) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| ICER | Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio) |
| IOP | Ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure) |
| IQ | Niewystarczająca jakość dowodów (ang. insufficient quality) |

| | |
|--|---|
| Komparator | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| LGS | Stopień barwienia się zielenią lizaminy (ang. lissamine green staining) |
| MD | Różnica średnich (ang. mean difference) |
| MGD | Niewydolność gruczołów Meiboma (ang. meibomian gland dysfunction) |
| MMPs | Metaloproteiny macierzowe (ang. matrix metalloproteinases) |
| MQ | Średnia jakość dowodów (ang. moderate quality) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| nd | Nie dotyczy |
| NEI-VFQ-25 | Kwestionariusz National Eye Institute Visual Function Questionnaire |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NHS | National Health Service Basingstoke, Southampton and Winchester District Prescribing Committee |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OR | Iloraz szans (ang. odds ratio) |
| OSDI | Wskaźnik zaburzeń powierzchni oka (ang. Ocular Surface Disease Index) |
| PKB | Produkt krajowy brutto |
| PO | Poziom odpłatności |
| PPP | Zalecany algorytm postępowania (ang. Preferred Practice Pattern) |
| QALY | Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years) |
| RCT | Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RpZ | Lek dostępny w aptece na receptę do zastrzeżonego stosowania |
| RSS | Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme) |
| SAE | ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event) |
| SD | Odchylenie standardowe (ang. standard deviation) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SR | Silna rekomendacja (ang. strong recommendation) |
| TAEs | zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events) |
| TBUT | Czas przerwania filmu łzowego (ang. tear film breakup time) |
| TEAE | zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event) |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TNF-alfa | Czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor) |
| UCZ | Urzędowa cena zbytu |
| UE | Unia Europejska |

| | | |
|-----------------------------|---|--|
| Ustawa refundacji | o | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) |
| Ustawa świadczeniach | o | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.) |
| VAS | | Analogowa, wizualna skala oceny bólu (ang. Visual Analog Scale) |
| WDN | | Wysokość dopłaty NFZ |
| WDŚ | | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WLF | | Wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | | Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |
| ZSO | | Zespół suchego oka |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Informacje o wniosku | 8 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 9 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 9 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 9 |
| 3. Problem decyzyjny | 10 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 10 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 10 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 11 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 11 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 12 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 12 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 12 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 15 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 16 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 16 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 21 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 23 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 26 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 27 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 27 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 27 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 28 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 29 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 31 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 32 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 33 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 33 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 33 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 40 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 44 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 44 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 46 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 46 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 50 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 50 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 50 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 50 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 52 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 52 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 54 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 54 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 55 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 55 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 56 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 56 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 57 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 57 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 59 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 59 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 59 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 60 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 61 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 63 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 63 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 64 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 66 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 66 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 67 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 68 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 69 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 71 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 72 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 75 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 78 |
| 14. | Źródła..... | 79 |
| 15. | Załączniki..... | 81 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.10.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.832.2017.5.IS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ikervis (cyclosporinum), krople do oczu, emulsja, 1 mg/ml, 30 szt., kod EAN: 4987084303585¹
 - Wnioskowane wskazanie:
leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę wskazanemu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlandia

Wnioskodawca

j.w.

¹ Wraz z uzupełnieniem wymagań minimalnych otrzymanych przez Agencję w dniu 21.09.2018 r. wnioskodawca zaktualizował kod EAN dla produktu leczniczego Ikervis. Pierwotny kod EAN (uwzględniony we wniosku refundacyjnym) to 6419716608532. W niniejszej AWA przedstawiony został zaktualizowany kod.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.10.2017 r., znak PLR.4600.832.2017.5.IS (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ikervis (cyclosporinum), krople do oczu, emulsja, 1 mg/ml, 30 szt., kod EAN: 4987084303585

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.11.2017 r., znak OT.4330.2.2017.AKP.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.09.2018 r. pismem z dnia 19.09.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ikervis zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4330.2.2017.AKP.4 (Cyklosporyna (Ikervis) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka – Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4330.2.2017.AKP.4, [REDACTED] Warszawa, 2018).

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Ikervis, krople do oczu, emulsja, 1 mg/ml, 30 szt., kod EAN: 4987084303585 |
| Kod ATC | 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 | jedna kropla raz na dobę |
| Droga podania | do chorego oka (oczu) przed snem |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>Cyklosporyna (znana też jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem immunomodulującym o działaniu immunosupresyjnym. Wykazano, że przedłuża przeżycie przeszczepów allogenicznym u zwierząt i znacząco poprawia przeżywalność przeszczepów po przeszczepianiu wszelkiego typu narządów mięszkowych u człowieka.</p> <p>Wykazano także, że cyklosporyna ma działanie przeciwzapalne. Badania na zwierzętach sugerują, że cyklosporyna hamuje reakcje odporności komórkowej. Wykazano, że 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. Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty spoczynkowe w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego. Wszystkie dostępne dowody sugerują, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty i nie hamuje hematopoezy ani nie wywiera żadnego wpływu na czynność fagocytów.</p> <p>U pacjentów z zespołem suchego oka, stanu który, jak można uważać, ma mechanizm zapalnoodpornościowy, cyklosporyna, po podaniu do oka, jest biernie wchłaniana przez limfocyty T naciekające rogówkę i spojówkę, gdzie inaktywuje fosfatazę kalcyneuryny. Inaktywacja kalcyneuryny przez cyklosporynę hamuje defosforylację czynnika transkrypcyjnego NF-AT i uniemożliwia translokację NF-AT do jądra komórkowego, blokując w ten sposób uwalnianie cytokin prozapalnych takich jak IL-2.</p> |

Źródło: ChPL Ikervis

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 19.03.2015 r., EMA |
| 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 |
| Status leku sierocego | nd |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | nd |

Źródło: ChPL Ikervis

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ikervis nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje Agencji dotyczące zasadności refundowania produktu leczniczego Restasis (komparatora

dla preparatu Ikervis, zawierającego inne stężenie CsA, tj. 0,05%, podczas gdy w analizowanym leku stężenie CsA jest wyższe i wynosi 0,1%) w ramach importu docelowego.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT |
|--|---|
| <p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2014 z dnia 25.02.2014 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wyrażanie zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05%, we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół suchego oka, zespół Stevensa – Johnsona, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Badania kliniczne średniej jakości wykazały skuteczność i bezpieczeństwo miejscowego stosowania cyklosporyny A (preparat Restasis) w leczeniu pemfigoidu ocznego bliznowaciejącego, zespołu Sjögrena, zespołu suchego oka i trudnych do wyleczenia schorzeń rogówki, do których zaliczono: leczenie po przeszczepieniu rogówki i powierzchowne punktowate zapalenie rogówki Thygesona. Cyklosporyna A jest również rekomendowana w olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówek.</p> <p>Brak jest danych na efektywność kosztową Restasis.</p> <p>Nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do leczenia za pomocą miejscowego stosowania cyklosporyny w ocznych objawach zespołu Stevensa-Johnsona.</p> |
| <p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2014 z dnia 25.02.2014 r.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05% we wskazaniu: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wyrażanie zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05 %, we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół suchego oka, zespół Stevensa – Johnsona, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek. Badania kliniczne średniej jakości wykazały skuteczność i bezpieczeństwo miejscowego stosowania cyklosporyny A (preparat Restasis) w leczeniu pemfigoidu ocznego bliznowaciejącego, zespołu Sjögrena, zespołu suchego oka i trudnych do wyleczenia schorzeń rogówki, do których zaliczono: leczenie po przeszczepieniu rogówki i powierzchowne punktowate zapalenie rogówki Thygesona. Cyklosporyna A jest również rekomendowana w olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówek.</p> <p>Brak jest danych na efektywność kosztową Restasis. Nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do leczenia za pomocą miejscowego stosowania cyklosporyny w ocznych objawach zespołu Stevensa-Johnsona.</p> |

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|---|--|
| Proponowana cena zbytu netto | [redacted] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym |
| Poziom odpłatności | ryczałt |
| Grupa limitowa | nowa grupa limitowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [redacted] |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

| | |
|---|---|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | Nie dotyczy |

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne Ikervis jest analogiczne do wskazania refundacyjnego.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Ikervis (cyklosporyna) refundacją będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej. W aktualnym na dzień tworzenia niniejszej AWA Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” nie ma kropli do oczu zawierających cyklosporynę refundowanych w leczeniu zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, ani też innych leków stosowanych w tym wskazaniu. W związku z powyższym analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń w odniesieniu do grupy limitowej.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Ikervis (cyklosporyna), będzie on dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy odpłatności ryczałtowej. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Ikervis wymaga stosowania przez okres dłuższy niż 30 dni, natomiast miesięczny koszt stosowania przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (100 zł).

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, polegający na

[redacted] (szczegółowe wyniki znajdują się w ocenie AWB niniejszej AWA).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Suche oko to wieloczynnikowa choroba powierzchni ocznej, charakteryzująca się utratą homeostazy filmu łzowego, której towarzyszą objawy oczne, w których niestabilność filmu łzowego i hiperosmolarność, zapalenie i uszkodzenie powierzchni oka oraz zaburzenia neurosensoryczne odgrywają rolę etiologiczną.

Źródło: DEWS II 2017

Etiologia i patogeneza

W prawidłowych warunkach powierzchnia gałki ocznej stale jest pokryta substancją nazywaną powszechnie łzami, a fachowo – cienkim filmem łzowym o grubości około 6-10 mikrometrów. Składa się on z trzech warstw:

powierzchniowej – tłuszczowej (1% grubości filmu), środkowej – wodnej (ponad 98% filmu) i dolnej – mucynowej (około 0,5% całkowitej grubości filmu). Warstwa tłuszczowa jest warstwą zewnętrzną, wytwarzaną przez gruczoły znajdujące się w powiekach i na ich brzegach (gruczoły Meiboma, Zeissa, Molla). Jej podstawowym zadaniem jest ochrona leżącej pod nią warstwy wodnej przed parowaniem. W normalnych warunkach częstość mrugnięć wynosi 15 na minutę i jest wystarczająca, aby utrzymać tak zwaną ciągłość filmu.

Powierzchnia oka (rogówka, spojówka i gruczoły łzowe) i gruczoły Meiboma tworzą specyficzną, unikalną jednostkę funkcjonalną. W przebiegu ZSO (Zespołu Suchego Oka) mogą wystąpić zaburzenia zarówno poszczególnych, jak i wszystkich struktur. Ostatnie badania wykazały, że ZSO jest chorobą zapalną, która ma wiele cech wspólnych z chorobami autoimmunologicznymi. Postuluje się, że stan zapalny na powierzchni oka (spowodowany czynnikami środowiskowymi, infekcjami, stresem wewnętrznym, antygenami i czynnikami genetycznymi) jest mechanizmem wyzwalającym łańcuch patogenetyczny. Cytokiny prozapalne, chemokiny i metaloproteinazy macierzy prowadzą do ekspansji autoreaktywnych komórek pomocniczych T, które przenikają na powierzchnię oka i do gruczołu łzowego. Rezultatem są błędne koło uszkodzenia powierzchni oka i wyzwolenie kaskady zapalenia.

Zespół suchego oka jest najczęstszym spośród immunologicznie zależnych/modyfikowanych schorzeń powierzchni oka o charakterze przewlekłym i zapalnym implikującym zaburzenie stabilności i integralności filmu łzowego. Jest schorzeniem długoterminowym, którego częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. Dwie podstawowe formy ZSO to postać związana z nadmiernym odparowywaniem filmu łzowego oraz postać związana z zaburzeniami/niedostatecznym wydzielaniem warstwy wodnej (Aqueous Deficient Dry Eye). Postać z nadmiernym parowaniem (Evaporative Dry Eye) jest indukowana głównie dysfunkcją gruczołów Meiboma. Gruczoły Meiboma są odpowiedzialne za produkcję warstwy lipidowej filmu łzowego, a tym samym za stabilność i integralność filmu łzowego. Zaburzenia związane z niewydolnością gruczołów Meiboma (MGD) zatem mogą być implikacją pierwotnych zmian w ich obrębie i wtórnie prowadzić do objawów ZSO. Proces zapalny na powierzchni oka indukowany zmianami jakościowymi i/lub ilościowymi filmu łzowego może zarazem – poprzez aktywację czynników prozapalnych – uruchamiać procesy degeneracyjne, które prowadzą do obturacji gruczołów Meiboma, MGD jest wówczas stanem wtórnym do pierwotnego ZSO.

Główne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego w przebiegu ZSO to:

- upośledzona funkcja gruczołu łzowego – obniżenie wydzielania naturalnych czynników przeciwzapalnych, np. laktoferyny,
- zwiększona osmolarność filmu łzowego – bodziec prozapalny wywołujący zwiększoną produkcję IL-1, IL-8, TNF-alfa, MMPs,
- zwiększone stężenie metaloproteinaz (enzymów odpowiadających za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej; MMPs) w filmie łzowym, które prowadzi do lizy komórek podstawnych nabłonka rogówki i białek oraz zapewnia ciągłość bariery rogówkowej (okludyna).

Klasyfikacja zespołu suchego oka:

1. Niedobór warstwy wodnistej (Aqueous Deficient Dry Eye, ADDE)

- zespół Sjögrena
- niezwiązany z zespołem Sjögrena

2. Nadmierne wyparowywanie łez (Evaporative Dry Eye, EDE)

- choroby gruczołów Meiboma
- nadmierna ekspozycja
- zaburzenia mrugania
- soczewki kontaktowe
- czynniki środowiskowe

Przyczyny ZSO niezwiązanego z zespołem Sjögrena:

1. Pierwotne związane z wiekiem zmniejszone wydzielanie łez (najczęstsze)
2. Zniszczenie tkanki gruczołu łzowego
 - guz
 - stany zapalne (np. guz rzekomy lub sarkoidoza)

3. Brak lub zmniejszenie masy gruczołu łzowego
 - usunięcie chirurgiczne
 - wrodzony brak (rzadko)
4. Niedrożność przewodów gruczołów łzowych spowodowana bliznowaceniem spojówek
 - oparzenia chemiczne
 - pemfigoid bliznowaciejący
 - zespół Stevensa-Johnsona
 - długo trwająca jaglica
5. Zaburzenia neurologiczne z utratą odruchów czuciowych i ruchowych
 - rodzinna dysautonomia (zespół Riley-Day)
 - choroba Parkinsona
 - osłabienie czucia związane z objawami suchego oka po przebytych zabiegach chirurgii refrakcyjnej oraz spowodowane noszeniem soczewek kontaktowych
6. Niedobory witaminy A

Źródło: Kanski 2013, Ambroziak 2017, Ambroziak 2008

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznawania ZSO i określenia stopnia jego nasilenia jest dobrze zebrany wywiad uwzględniający czynniki ryzyka i charakter dolegliwości. W wywiadzie powinno się uwzględniać choroby miejscowe i ogólne, stosowane leki, rodzaj i warunki wykonywanej pracy, jak również rodzaj dolegliwości, czas i miejsce ich występowania. Ponadto istotne są informacje dotyczące rodzaju użytkowanych soczewek kontaktowych oraz trybu ich noszenia, ilości czasu spędzanego przy komputerze czy długości okresu palenia papierosów.

Istnieje wiele testów służących do oceny konkretnych parametrów takich jak: stabilność filmu łzowego (czas przerwania filmu łzowego TBUT – tear break up time), wskaźnik produkcji łez (test Schirmera, klirens fluoresceiny i osmolarność łez), stan powierzchni gałki ocznej (barwienie rogówki fluoresceiną, zielenią lizaminy lub różem bengalskim, czy też cytologia impresyjna). Brakuje natomiast miarodajnych testów umożliwiających rozpoznanie „suchego oka” związanego z nadmiernym odparowywaniem łez. Wówczas rozpoznanie stawiane jest zazwyczaj na podstawie obecności zaburzeń gruczołów Meiboma.

Opracowano także algorytm diagnostyczny ZSO – Odissey Algorytm, służący do określenia stopnia zaawansowania choroby – rozpoznanie ciężkiego ZSO. Podstawowymi kryteriami są wskaźnik zaburzeń powierzchni oka (kwestionariusz OSDI – Ocular Surface Disease Index) oraz skala stopniująca barwienie powierzchni oka (CFS– Corneal Fluorescein Staining).

Kwestionariusz OSDI został stworzony w celu diagnostyki i oceny nasilenia ZSO. Składa się on z 12 pytań, z których 4 dotyczą objawów subiektywnych, kolejne 4 oceniają ich wpływ na jakość widzenia, natomiast pozostałe obejmują czynniki środowiskowe, które mogą zarówno wyzwać objawy suchości oczu, jak i je nasilać. OSDI ocenia się w skali od 0 do 100, przy czym im wyższa wartość, tym większy stopień zaburzeń powierzchni oka. Pacjenci są klasyfikowani w następujący sposób:

- brak ZSO (od 0 do 12 punktów),
- łagodny ZSO (od 13 do 22 punktów),
- umiarkowany ZSO (od 23 do 32 punktów) oraz
- ciężki ZSO (od 33 do 100 punktów).

Źródło: Ambroziak 2014, Ambroziak 2008

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zespół suchego oka występuje w przypadku zmian związanych przede wszystkim z zaburzeniami składu łez lub ich nadmiernym parowaniem. (...) Obraz kliniczny związany z niedoborem wodnej składowej filmu łzowego może być różnorodny – do tego stopnia, że czasem może dawać nawet przeciwstawne objawy subiektywne. Najczęściej obserwuje się:

- uczucie „piasku pod powiekami”,

- uczucie ciała obcego,
- swędzenie,
- zwiększoną ilość śluzu,
- łzawienie (tzw. „płaczące suche oko”),
- pieczenie,
- światłowstręt,
- zaczerwienienie oczu,
- ból,
- zamglone widzenie.

W badaniu przedmiotowym obraz może być różnorodny – od łagodnego zadrażnienia z minimalnymi zaburzeniami dotyczącymi spojówek i rogówki po znaczne zadrażnienie niekiedy związane z powikłaniami rogówkowymi zagrażającymi widzeniu. Objawy podmiotowe nasilają się pod koniec dnia, w związku z przedłużoną pracą wzrokową (np. wielogodzinne czytanie czy praca przy komputerze) lub ekspozycją na niekorzystne czynniki środowiskowe, takie jak na przykład wiatr, zimne powietrze, słońce.

Źródło: Ambroziak 2008

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania ZSO na świecie szacuje się (w zależności od badanej populacji) na 5,5% do 57,1%, natomiast w polskiej populacji na 10-18%. W raporcie EMA z 2015 roku szacuje się, iż 5%-30% populacji ma ZSO, z czego u ok. 2% rozwija się ciężkie zapalenie rogówki. Co piąty pacjent zgłaszający się do okulisty skarży się na dolegliwości sugerujące występowanie ZSO.

Źródło: Ambroziak 2014, Ambroziak 2008, EMA 2015

Leczenie

Istnieje kilka prostych sposobów, które mogą pomóc choremu w zmniejszeniu dolegliwości związanych z zespołem suchego oka:

- Unikanie sytuacji, o których wiadomo, że zwiększają parowanie filmu łzowego (np. palenie tytoniu, dym, silny wiatr, zimne powietrze, suche powietrze, klimatyzacja, otwarte okna).
- Umieszczenie monitora komputera 10–20 stopni poniżej poziomu oczu, tak aby zmniejszyć wielkość szpary powiekowej i zredukować parowanie filmu łzowego.
- Noszenie okularów z szerokimi oprawami, które otaczają twarz i zmniejszają ekspozycję na działanie wiatru.

Leczenie zespołu suchego oka jest wyłącznie objawowe, tzn. nie leczy się właściwych przyczyn schorzenia, tylko stosuje różne preparaty zastępujące brakujące łzy (tzw. sztuczne łzy lub substytuty łez). Trzeba jednak mieć na uwadze, że preparaty te nie przywracają prawidłowej produkcji łez. Na rynku istnieje wiele tego typu specyfików i należy indywidualnie dobrać lek najbardziej skuteczny dla swoich oczu.

W niektórych przypadkach stosowane są również leki zmniejszające stan zapalny: kortykosteroidy w kroplach lub cyklosporyna A. Leczenie to musi być jednak prowadzone pod ścisłą kontrolą lekarza okulisty ze względu na możliwość wystąpienia różnych działań niepożądanych.

W najbardziej zaawansowanych postaciach zespołu suchego oka wykonuje się zamknięcie punktów łzowych: czasowe (przez założenie specjalnych zatyczek do punktów łzowych) lub stałe (za pomocą koagulacji termicznej lub laserowej). Ma ono na celu zahamowanie odpływu łez i zwiększenie ich ilości na powierzchni oka.

Źródło: Prost 2013 (Medycyna Praktyczna)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ (pismo z dn. 8 grudnia 2017 r., znak: DGL.036.92.2017 2017.70710.PD) w latach: 2015, 2016, 2017 odnotowano odpowiednio 23 571, 23 045, 19 207 pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: H04.1 (inne zaburzenia gruczołu łzowego) oraz 46 156, 43 349, 33 168 pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: H16 (zapalenia rogówki) wraz z rozszerzeniami.

Pacjentów z rozpoznaniem H04.1 jednocześnie z rozpoznaniem H16 (określonych na tej samej wizycie) było w latach 2015-2017 kolejno 288, 138, 102. Natomiast pacjentów, u których oba rozpoznania zostały postawione w tym samym roku było odpowiednio 300, 276 i 151.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg NFZ

| Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej | | | | |
|---|---|--------|--------|--------|
| NFZ | Lata | 2015 | 2016 | 2017* |
| | Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż. wg rozpoznania ICD-10: H04.1 (inne zaburzenia gruczołu łzowego) | 23 571 | 23 045 | 19 207 |
| | Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż. wg rozpoznania ICD-10: H16 (zapalenia rogówki) | 46 156 | 43 349 | 33 168 |
| | Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż. wg rozpoznań ICD-10: H04.1 (inne zaburzenia gruczołu łzowego) oraz H16 (zapalenia rogówki) określonych jednocześnie (tj. podczas jednej wizyty) | 288 | 138 | 102 |
| | Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż. wg rozpoznań ICD-10: H04.1 (inne zaburzenia gruczołu łzowego) oraz H16 (zapalenia rogówki) określonych w tym samym roku | 300 | 276 | 151 |

* dane za okres styczeń-wrzesień 2017

W kontekście otrzymanych danych z NFZ trudno jednoznacznie stwierdzić, czy łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet jest prawidłowa. Zgodnie z Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 zespół suchego oka zawiera się w kodzie: H04.1 Inne zaburzenia gruczołu łzowego, gdzie znajdują się również schorzenia takie jak: łzawienie spowodowane zaburzeniami gruczołu łzowego, torbiel gruczołu łzowego i zanik gruczołu łzowego. Kod H04.1 obejmuje zatem szerszą populację niż wnioskowana.

Ponadto nie było możliwe pozyskanie z zasobów NFZ danych odnoszących się do liczby pacjentów, u których zrefundowano krople do oczu z cyklosporyną przepisane przez lekarza jako lek recepturowy.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg eksperta klinicznego

| Prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojo | |
|--|--|
| Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu | |
| Obecna liczba chorych w Polsce | „Szacunkowo na podstawie danych europejskich pomiędzy 1,2 tys. a 4,5 tys. (średnio 2,5 tys.).” |
| Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | bd |
| Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | „80%” |

Z przedstawionej opinii eksperta klinicznego wynika, że populacja pacjentów z ZSO, szacowana w oparciu o europejskie dane literaturowe może wynieść od 1 200 do 4 500 (średnio 2 500) pacjentów rocznie, z czego u ok. 80% osób stosowana byłaby oceniana technologia. Oszacowania eksperta są spójne z założeniami przedstawionymi w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);

- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Polskie Towarzystwo Okulistyczne, (<http://pto.com.pl/>);
- American Academy of Ophthalmology, (<https://www.aao.org/>);
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, (<http://www.dog.org/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono 7.12.2017 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w zespole suchego oka (ZSO). Nie odnaleziono polskich wytycznych, aczkolwiek na stronie Polskiego Towarzystwa Okulistycznego opublikowano polskie podsumowanie wytycznych Amerykańskiej Akademii Okulistyki (American Academy of Ophthalmology) z 2013 r. dotyczące zalecanych algorytmów postępowania w praktyce klinicznej.

Wszystkie rekomendacje odnoszą się do leczenia zespołu suchego oka bez wyszczególnienia opcji terapeutycznych w przypadku wystąpienia ciężkiego zapalenia rogówki. Wytyczne zalecają dostosowanie sposobu leczenia w zależności od stopnia nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby. W łagodnych przypadkach wskazuje się głównie na stosowanie preparatów sztucznych łez oraz edukację chorego i modyfikację środowiska. W sytuacji gdy jest to niewystarczające stosuje się miejscowe leki przeciwzapalne – cyklosporynę lub kortykosteroidy, zatyczki punktów łzowych, czy też okulary z osłonami i wilgotną komorę. W wytycznych brytyjskich NHS z 2017 r. oraz międzynarodowych DEWS z 2017 r. wskazano na możliwość stosowania cyklosporyny w kroplach do oczu, z czego w pierwszych jako przykład podano lek Ikervis. Wytyczne amerykańskie AAO z 2016 r. wskazują na cyklosporynę stosowaną miejscowo, natomiast niemieckie BVA/DOG z 2015 r. nie precyzują postaci substancji leczniczej. W międzynarodowych wytycznych DEWS z 2017 r. zwrócono uwagę, na właściwości cyklosporyny, która jest trudno rozpuszczalna w wodzie, co przekłada się na trudności związane z otrzymaniem kropli do oczu z tą substancją. W najcięższych przypadkach zaleca się stosowanie surowicy autologicznej w kroplach, systemowych leków przeciwzapalnych, w ostateczności należy rozważyć leczenie chirurgiczne (m.in. zszycie powiek, transplantację błony śluzowej/gruczołu ślinowego/błony owodniowej). Zwraca uwagę rekomendacja Prescrire z 2017 r., w której stwierdzono, że stosowanie cyklosporyny w kroplach (lek Ikervis) w leczeniu zespołu suchego oka jest nieakceptowalne, gdyż nie wykazuje ona skuteczności, a jej immunosupresyjne właściwości mogą przyczyniać się do rozwoju nowotworu oka. Potwierdza to opublikowany w 2017 roku raport Prescrire dotyczący leków, których należy unikać („*Towards better patient care: drug to avoid in 2017*”). W powyższej publikacji na liście leków, których nie powinno się stosować znalazła się cyklosporyna w kroplach do oczu stosowana w zespole suchego oka z ciężkim zapaleniem rogówki, co uzasadniono, podobnie jak w rekomendacji Prescrire z 2017 r. immunosupresyjnymi właściwościami cyklosporyny i prawdopodobieństwem rozwoju nowotworu. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w powyższych wytycznych nie powołano się na żadne dowody naukowe potwierdzające wzrost ryzyka nowotworu oka, a jedynie założono taką możliwość ze względu na właściwości immunosupresyjne. Dodano również informację, że w analizowanym problemie zdrowotnym zaleca się przede wszystkim stosowanie preparatów sztucznych łez, aczkolwiek należy podkreślić, iż w analizowanym w ramach niniejszej AWA wskazaniu, wyraźnie zaznaczono możliwość stosowania leku Ikervis w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu zespołu suchego oka u osób dorosłych, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. Należy przez to rozumieć, iż cyklosporyna nie będzie stosowana w leczeniu zespołu suchego oka, a jedynie w przypadku wystąpienia ciężkiego zapalenia rogówki, czyli de facto w przypadku powikłania ZSO i w ramach drugiej linii leczenia.

Odnaleziono także wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego w zespole suchego oka przeznaczone dla optyków: The College of Optometrists z 2017 roku oraz Canadian Association of Optometrists z 2014 roku, w których zalecenia są zbieżne z wytycznymi klinicznymi uwzględnionymi w niniejszej AWA, w związku z czym odstąpiono od ich szczegółowego opisu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| <p>DEWS 2017 (Międzynarodowe)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Część z autorów publikacji zgłosiła finansowanie przez firmę farmaceutyczne, m.in. Santen (producent leku Ikervis)</p> | <p>Rekomenduje się następujące opcje terapeutyczne^{a,b,c}:</p> <p>Etap 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edukacja pacjenta dotycząca stanu zdrowia, sposobu postępowania, metod leczenia oraz rokowania • Modyfikacja lokalnego środowiska • Edukacja dotycząca potencjalnych modyfikacji diety (w tym doustna suplementacja niezbędnych kwasów tłuszczowych) • Identyfikacja i potencjalna modyfikacja/eliminacja szkodliwych leków systemowych i miejscowych • Stosowanie różnego typu preparatów nawilżających do oczu (ang. <i>ocular lubricants</i>) (jeśli występuje dysfunkcja gruczołu Meiboma należy rozważyć suplementy zawierające lipidy) • Higiena powiek i różnego rodzaju ciepłe okłady <p>Etap 2</p> <p><i>Jeżeli wcześniejsze leczenie jest niewystarczające należy rozważyć:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparaty nawilżające do oczu niezawierające konserwantów w celu zminimalizowania toksyczności indukowanej przez konserwanty • Stosowanie oleju z drzewa herbacianego w leczeniu nużeńca ocznego (demodex) (jeśli obecny) • Ochrona punktów łzowych: zatyczki punktowe, okulary z wilgotną komorą • Leczenie nocne (maści do oczu lub wilgotne komory) • Leczenie w gabinecie lekarskim: ogrzewanie i stymulacja gruczołów Meiboma (z włączeniem terapii wspomaganych urządzeniami, np. LipiFlow) • Leczenie w gabinecie lekarskim: terapia intensywnym, pulsującym światłem w leczeniu dysfunkcji gruczołu Meiboma • Leki na receptę stosowane w leczeniu zespołu suchego oka^d: <ul style="list-style-type: none"> ○ Miejscowe antybiotyki lub połączenie miejscowych antybiotyków i steroidów w leczeniu przedniego zapalenia brzegów powiek (jeśli obecne) ○ Miejscowe kortykosteroidy (ograniczony czas stosowania) ○ Miejscowe leki sekretolityczne ○ Miejscowe leki immunomodulujące (np. <u>cyklosporyna</u>) ○ Antagoniści LFA-1 (antygen typu 1 związany z funkcją leukocytów) (np. lifitegrast) ○ Doustne antybiotyki makrolidowe lub tetracyklinowe <p>Etap 3</p> <p><i>Jeżeli wcześniejsze leczenie jest niewystarczające należy rozważyć:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne leki sekretolityczne • Surowica autologiczna/allogeniczna w kroplach do oczu • Terapeutyczne soczewki kontaktowe: • Miękkie soczewki opatrunkowe • Sztywne soczewki twardówkowe <p>Etap 4</p> <p><i>Jeżeli wcześniejsze leczenie jest niewystarczające należy rozważyć:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe kortykosteroidy stosowane w dłuższym okresie • Przeszczep błony owodniowej • Chirurgiczne zamknięcie punktów łzowych • Inne leczenie chirurgiczne (np. czasowe częściowe zszycie szpary powiekowej – tarsorafii; transplantacja gruczołów ślinowych (ang. <i>salivary gland transplantation</i>) <p>^a U poszczególnych pacjentów istnieją różnice w obrębie przebiegu choroby, w związku z czym wymienionych powyżej opcji terapeutycznych nie należy traktować na wyłączność. Stopień nasilenia oraz etiologia zespołu suchego oka powinny sugerować zakres oraz liczbę opcji terapeutycznych wybranych z jednego lub więcej etapów.</p> <p>^b Na danym etapie można rozważyć stosowanie jednej lub więcej opcji terapeutycznych występujących jednocześnie w tym etapie. Opcje terapeutyczne występujące w obrębie danej kategorii nie są ułożone pod kątem ważności i mogą być uznawane za równie ważne.</p> <p>^c Należy zwrócić uwagę, iż dostępność dowodów naukowych popierających stosowanie poszczególnych opcji terapeutycznych będzie różna oraz nieuchronnie mniejsza dla nowszych metod leczenia. W związku z powyższym, wybór danej opcji terapeutycznej należy rozważyć zgodnie z poziomem dowodów naukowych dostępnych w momencie wdrożenia leczenia.</p> <p>^d Stosowanie leków na receptę należy rozważyć indywidualnie, w zależności od stanu zdrowia pacjenta oraz poziomu dostępnych dowodów naukowych popierających stosowanie danego w leczeniu w konkretnym wskazaniu, gdyż poszczególne opcje terapeutycznie znacznie różnią się pod kątem mechanizmu działania.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| <p>Prescrire 2017 (Francja) Konflikt interesów: bd</p> | <ul style="list-style-type: none"> Obecnie brak jest standardów postępowania leczniczego u pacjentów z zespołem suchego oka, u których stosowanie preparatów sztucznych łez jest niewystarczające; Oprócz wyeliminowania czynników środowiskowych powodujących suchość oczu, leczenie oparte jest głównie na preparatach sztucznych łez w postaci kropli do oczu, żeli lub maści. Wybór odpowiedniego produktu zależy od stopnia suchości oka, skuteczności wcześniejszego leczenia, preferencji pacjenta i obecności konserwantów w preparacie; W celu zredukowania stanu zapalnego spowodowanego zespołem suchego oka czasem stosuje się kortykosteroidy w postaci kropli do oczu (wskazanie off-label), aczkolwiek ich skuteczność wydaje się być objawowa i krótkoterminowa. Stosowanie kortykosteroidów w kroplach jest ograniczone, ze względu na występowanie działań niepożądanych, m.in. nadciśnienia ocznego, zaćmy oraz infekcji oczu; Surowica autologiczna w kroplach przygotowywana w szpitalnych laboratoriach stosowana jest wyłącznie w ciężkich przypadkach, w szczególności u pacjentów z utrzymującym się owrzodzeniem rogówki lub opóźnionym gojeniem się rogówki; W zespole suchego oka zastosowanie mają także nawilżające okulary ochronne, które mogą redukować objawy zapalenia powiek oraz zatyczki punktów łzowych zapobiegające odpływowi łez, aczkolwiek doniesienia o skuteczności powyższych opcji terapeutycznych są niespójne; Leczenie chirurgiczne jest stosowane w ostateczności; W ocenie klinicznej porównującej cyklosporynę 0,1% w postaci kropli do oczu (Ikervis) względem nośnika (randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z udziałem 244 dorosłych z zespołem suchego oka i ciężkim zapaleniem rogówki) po 6-ciu miesiącach nie zaobserwowano różnic między grupami pod względem występowania objawów choroby oraz używaniem preparatów sztucznych łez. Raportowano natomiast częste zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących krople do oczu z cyklosporyną (ból, podrażnienie, łzawienie) oraz częstsze występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie badanej względem grupy kontrolnej (22% vs 10%); Efekt immunosupresyjny cyklosporyny powoduje zwiększone ryzyko infekcji oczu, oraz prawdopodobnie zwiększone ryzyko nowotworu oka; <p><u>W ocenie Prescrire stosowanie kropli do oczu z cyklosporyną w leczeniu zespołu suchego oka jest nieakceptowalne</u>, gdyż nie wykazują one skuteczności, a ich immunosupresyjne właściwości mogą przyczynić się do rozwoju nowotworu oka.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p> |
| <p>NHS 2017 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: bd</p> | <p>W wytycznych jako opcje terapeutyczne w leczeniu zespołu suchego oka wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> krople do oczu lub maść z acetylocysteiną krople do oczu z cyklosporyną (m.in. Ikervis) lub maść zatyczki punktów łzowych surowica autologiczna w kroplach soczewki kontaktowe kapsułki z kwasami omega-3 lub -7 olej lniany doustna doksycyklina <p>Przy wyborze odpowiedniej terapii należy najpierw ustalić przyczynę powstania zespołu suchego oka, tj. niedobór łez lub nieprawidłowy skład filmu łzowego, który szybciej ulega parowaniu.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p> |
| <p>AAO 2016 (USA) Konflikt interesów: bd</p> | <p>W zespole suchego oka <i>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 [III, GQ, SR].</i></p> <p><i>W łagodnym „suchym oku” właściwe jest następujące postępowanie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – edukacja chorego i modyfikacja środowiska [III, GQ, SR]; – eliminacja szkodliwych leków miejscowych lub ogólnych [III, IQ, DR]; – poprawa filmu łzowego przez stosowanie substytutów sztucznych łez, żelów i maści [III, IQ, DR]; – leczenie powiek (ciepłe okłady i higiena powiek) [III, IQ, DR]; – leczenie współistniejących czynników ocznych, jak zapalenie brzegów powiek i gruczołów Meiboma [II++, GQ, DR]; – korekcja nieprawidłowości powiek (II++, MQ, DR). <p><i>Dla średniozaawansowanego „suchego oka” dodatkowo można stosować następujące metody:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – leki przeciwzapalne (miejscowo cyklosporyna i kortykosteroidy, ogólnie suplementy kwasów omega-3); – zatyczki punktów łzowych [II++, GQ, SR]; – okulary z bocznymi osłonami oraz wilgotna komora [III, GQ, SR]. <p><i>Dla ciężkiego „suchego oka”, oprócz powyższych, odpowiednie są następujące metody:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – parasympatykomimetyki ogólnie; – leki przeciwzapalne ogólnie; – leki mukolityczne [III, IQ, DR]; |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <p>– surowica autologiczna w kroplach; – soczewki kontaktowe; – korekcja nieprawidłowości powiek; – stałe zamknięcie punktów łzowych [III, IQ, DR]; – zszycie powiek [III, IQ, DR].</p> <p><i>Chorzy, u których stosowane są kortykosteroidy muszą być monitorowani w kierunku powikłań, takich jak podwyższone ciśnienie śródgałkowe, rozmiękanie rogówki, zaćma [III, GQ, SR].</i></p> <p>Siła rekomendacji: Definicje i poziomy dowodów dla oceny indywidualnych badań: II++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem zafałszowania lub stronniczości (z ang. <i>bias</i>) oraz wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy III: Nieanalityczne badania (np. opisy przypadków, serie przypadków)</p> <p><u>Zalecenia dotyczące opieki na podstawie materiału dowodowego:</u> GQ (ang. <i>good quality</i>): Dobra jakość – jest mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią nasze zaufanie do oceny wyników MQ (z ang. <i>moderate quality</i>): Umiarkowana jakość dowodów – jest prawdopodobne, że dalsze badania mogą mieć znaczny wpływ na nasze zaufanie do oceny wyników i mogą zmienić tę ocenę IQ (z ang. <i>insufficient quality</i>): Niewystarczająca jakość - Jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania mogą mieć znaczny wpływ na nasze zaufanie do oceny wyników i mogą zmienić tę ocenę; każda ocena wyników jest bardzo niepewna</p> <p><u>Kluczowe rekomendacje dla opieki zdefiniowane przez system GRADE:</u> SR (z ang. <i>strong recommendation</i>): Silna rekomendacja – Stosowane kiedy pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad niepożądanymi efektami lub odwrotnie, niepożądane efekty wyraźnie przeważają nad pożądanymi DR (z ang. <i>discretionary recommendation</i>): Dyskrecjonalna rekomendacja – Stosowane kiedy bilans jest mniej pewny: albo z powodu niskiej jakości dowodów, albo ponieważ dowody sugerują, że korzystne i niekorzystne wyniki są niemal równoważne.</p> |
| <p>BVA/DOG 2015 (Niemcy) <i>Konflikt interesów:</i> Część z autorów publikacji zgłosiła finansowanie przez firmę farmaceutyczne, m.in. Santen (producent leku Ikervis)</p> | <p>Leczenie może być zarówno farmakologiczne jak i niefarmakologiczne oraz powinno być dostosowane do objawów podmiotowych i przedmiotowych</p> <p>Leczenie niefarmakologiczne polega na korekcji nieprawidłowego widzenia i/lub zezą, korekcji nieprawidłowego ułożenia powiek, higienie brzegów powiek, stosowaniu zatyczek punktów łzowych, noszeniu okularów z osłonami po bokach oraz wilgotnej komory, stosowaniu soczewek oraz leczeniu przyczyn ogólnoustrojowych.</p> <p>W przypadku konieczności zastosowania leczenia farmakologicznego zaleca się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) leki pierwszego wyboru – preparaty sztucznych łez (m.in. substancje działające na powierzchni oka, analogi mucyny, substancje osmoprotekcyjne, preparaty zawierające lipidy, leki recepturowe); 2) immunomodulacja miejscowa za pomocą kortykosteroidów, cyklosporyny A, kwasów omega-3; 3) surowica autologiczna w kroplach; 4) stymulacja wydzielania łez: miejscowo lub ogólnie (np. analogi pilokarpiny); 5) mukolityki, np. 5-10% acetylocysteina w przypadku nitkowatego zapalenia rogówki (keratitis filiformis); 6) krople zawierające 0,01% kwas witaminy A (tretynoina – robiona w aptekach) w przypadku rogowacenia nabłonka powierzchni oka. <p>W przypadku dysfunkcji gruczołów Meiboma stosuje się leczenie niefarmakologiczne (terapia termodynamiczna, udrożnienie zamkniętych gruczołów Meiboma) oraz farmakologiczne (preparaty sztucznych łez z lipidami, antybiotyki podawane miejscowo – azytromycyna lub ogólnie – pochodne tetracykliny).</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p> |

Skróty: **AAO** – American Academy of Ophthalmology; **BVA/DOG** – Berufsverband der Augenärzte Deutschlands/Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft; **DEWS** – International Dry Eye Workshop; **DR** – dyskrecjonalna rekomendacja (ang. *discretionary recommendation*); **GQ** – dobra jakość dowodów (ang. *good quality*); **IQ** – niewystarczająca jakość dowodów (ang. *insufficient quality*); **MQ** – średnia jakość dowodów (ang. *moderate quality*); **NHS** – National Health Service Basingstoke, Southampton and Winchester District Prescribing Committee; **PPP** – zalecany algorytm postępowania (ang. *Preferred Practice Pattern*); **SR** – silna rekomendacja (ang. *strong recommendation*)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 1 opinię eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Marty Misiuk-Hojło w ciężkim zapaleniu rogówki z zespołem suchego oka najczęściej stosowane są kortykosteroidy, tj. u ok. 80% pacjentów, natomiast ok. 19% pacjentów stosuje cyklosporynę w postaci recepturowych kropli do oczu, a tylko 1% stosuje lek Restasis, co najprawdopodobniej wynika z faktu, iż zgodnie z decyzją MZ lek ten nie jest już sprowadzany i refundowany w ramach importu docelowego (szczegóły w rozdz. 3.5).

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | Prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu |
|---|---|
| Aktualnie stosowane technologie medyczne | „Kortykosteroidy np. Dexafree lub kortykosteroidy w skojarzeniu z antybiotykiem np. Tobradex, Maxitrol; Recepturowe krople do oczu zawierające cyklosporynę; Cyklosporyna np. Restasis.” |
| Technologia najtańsza | „Kortykosteroidy np. Dexafree lub kortykosteroidy w skojarzeniu z antybiotykiem np. Tobradex, Maxitrol.” |
| Technologia najskuteczniejsza | „Cyklosporyna np. Restasis.” |
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | „Stosowane obecnie leki steroidowe mogą prowadzić do wzrostu ciśnienia śródgałkowego a także przyczyniać się do progresji zaćmy. Z tego powodu leki steroidowe, choć przynoszą szybki efekt, nie mogą być jednak stosowane w dłuższym czasie. Należy nadmienić, iż ciężkie zapalenie rogówki w przebiegu zespołu suchego oka wymaga z reguły wielomiesięcznej terapii. W przypadku kompozycji recepturowych zawierających cyklosporynę obserwuje się więcej miejscowych działań niepożądanych, co skutkuje niestosowaniem się pacjenta do zaleceń lekarza. Kompozycje te różnią się także składem i cechują trudną do oszacowania stabilnością a w związku z tym różnymi okresami przechowywania.” |
| Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu | „Działalność edukacyjna dotycząca choroby mogła by usprawnić procesy diagnostyczne i skutkować odpowiednio szybszym wdrożeniem leczenia.” |
| Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii | „Nie dostrzegam.” |
| Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii | „Nie dostrzegam.” |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii | „Niektórzy pacjenci z zaburzeniami na tle autoimmunologicznym np. z zespołem Sjögrena.” |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii | „Dotyczy to pacjentów z opornym (ang. recalcitrant) zespołem suchego oka (występuje u osób, u których stosowanie leków immunomodulujących pierwszego wyboru okazały się niewystarczające i u których muszą zostać zastosowane dodatkowe i/lub nietypowe procedury lecznicze).” |

| Ekspert | Prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu |
|--|--|
| Czy w Państwa opinii w praktyce klinicznej stosuje się recepturowe krople do oczu zawierające cyklosporynę? Jeśli tak, to czy można określić, stosowanie której technologii lekowej jest korzystniejsze dla pacjenta – preparatu Ikervis czy kropli recepturowych? | <p>„Lek Ikervis jest jedynym okulistycznym, zarejestrowanym w UE, preparatem cyklosporyny. Został stworzony specjalnie do zastosowania w okulistyce. Jego bezpieczeństwo oraz skuteczność zostały udowodnione w badaniach klinicznych. Powtarzalność składu i trwałość leku zarejestrowanego zwiększa bezpieczeństwo stosowania.</p> <p>Nośnik kationowy, zawarty w preparacie, sprzyja ponadto utrzymywaniu się substancji czynnej na powierzchni oka. Emulsja kationowa per se ma zdolność utrzymywania gojenia się ludzkich komórek nabłonka rogówki in vitro i zmniejszania stanu zapalnego rogówki in vivo. Wśród leków recepturowych zawierających cyklosporynę podobne właściwości nośników nie zostały jak dotąd stwierdzone.”</p> |
| Czy rodzaj nośnika zastosowanego w kroplach do oczu z cyklosporyną może wpływać na ich skuteczność, bezpieczeństwo lub wygodę stosowania? | <p>„Lek Ikervis ma postać kationowej emulsji olej w wodzie. Chlorek cetalkonium zastosowany w nośniku leku Ikervis tworzy dodatni ładunek, który zapewnia adhezyjne właściwości tej kationowej nanoemulsji na ujemnie naładowanej powierzchni oka. Dzięki temu cyklosporyna utrzymuje się dłużej w postaci filmu łzowego na powierzchni oka, co zwiększa jej biodostępność. Dault i wsp. wykazał większą skuteczność emulsji kationowej w dostarczaniu cyklosporyny na powierzchnię oka.”</p> |
| Czy częstość podawania kropli do oczu z cyklosporyną (raz dziennie vs 2 razy dziennie, przy zachowaniu takiej samej dawki dobowej) może mieć znaczenie w zakresie ich skuteczności bądź bezpieczeństwa? | <p>„Chodź nie ma badań typu head to head to pośrednio na podstawie wyniku badań klinicznych wykazano skuteczność jednej dawki na dobę leku Ikervis (emulsja kationowa) porównywalną z podawaniem cyklosporyny w formulacji anionowej stosowanej dwa razy dziennie.</p> <p>Ponadto podawanie leku raz dziennie podnosi wygodę a tym samym może zwiększać compliance pacjenta a w konsekwencji skuteczność terapii oraz jej bezpieczeństwo.”</p> |
| Jaki jest średni czas stosowania kropli do oczu zawierających cyklosporynę? | <p>„W badaniach klinicznych Ikervisu takich jak Sansika i Siccanova pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano po 6 miesiącach. Charakterystyka produktu leczniczego preparatu Ikervis zakłada ocenę odpowiedzi na leczenie co najmniej co 6 miesięcy.”</p> |
| Inne uwagi | - |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) we wnioskowanym wskazaniu nie są obecnie refundowane żadne produkty lecznicze. Pismem z dnia 24.11.2017 r., znak: OT.4330.2.2017.MPa.3, Agencja zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o przekazanie informacji dotyczących importu docelowego dla wszystkich produktów leczniczych zawierających cyklosporynę w postaci kropli do oczu w latach 2012-2017 ze wskazaniem szczegółowych wskazań klinicznych, w jakich leki te były sprowadzane. Zgodnie z danymi otrzymanymi od MZ w ramach importu docelowego dla pacjentów sprowadzono lek Restasis (cyklosporyna 0,05%), z czego w roku 2017 nie zrefundowano żadnego opakowania (stan na 30.11.2017 r.). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum, krople do oczu, 0,05%) w latach 2012-2017 na podstawie danych MZ

| Rok | Łączna liczba wniosków na import docelowy /zgody MZ na sprowadzenie | Łączna liczba wniosków refundacyjnych | Wskazanie | Zgody/Odmowy *** | Liczba unikalnych PESELI we wnioskach | Wiek pacjentów [lata]* | Liczba zrefundowanych opakowań | Wielkość opakowania [fiolki] | Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]** |
|------|---|---------------------------------------|---|------------------|---------------------------------------|---|--------------------------------|------------------------------|--|
| 2012 | 48/37 | 33 | Pemfigoid oczny bliznowaciejący | 2/0 | 2 | 75; 60 | 7 | 30 | 60 330 |
| | | | Stan po przeszczepie rogówki | 1/0 | 1 | 54 | 1 | 60 | |
| | | | Zapalenie rogówek i spojówek, w tym: adenowirusowe zapalenie rogówki, alergiczne zapalenie rogówki i spojówki, obrzymbrodawkowe zapalenie spojówki, różowate zapalenie spojówki | 2/0 | 2 | 57; 13 | 2 | 60 | |
| | | | Zespół suchego oka, w tym: w przebiegu zespołu Sjögrena | 28/0 | 18 | 72; 69; 68; 65; 64; 63; 60; 57; 2x56; 54; 49; 47; 42; 40; 33; 21; 19 | 16 | 60 | |
| | | | | | | 49 | 30 | | |
| 2013 | 91/75 | 66 | Owrzodzenie rogówki | 2/0 | 2 | 34; 16 | 6 | 30 | 129 600 |
| | | | | | | | 1 | 30 | |
| | | | Pemfigoid oczny bliznowaciejący | 3/0 | 2 | 76; 51 | 6 | 60 | |
| | | | Stan po przeszczepie rogówki | 1/0 | 1 | 84 | 1 | 60 | |
| | | | Zapalenie rogówek i spojówek, w tym: adenowirusowe zapalenie rogówki, alergiczne zapalenie rogówki i spojówki, obrzymbrodawkowe zapalenie spojówki, różowate zapalenie spojówki | 7/0 | 6 | 62; 2x58; 51; 14; 9; 8 | 6 | 60 | |
| | | | | | | 7 | 30 | | |
| | | | Zespół suchego oka, w tym: w przebiegu zespołu Sjögrena | 50/0 | 38 | 89; 82; 81; 73; 70; 69; 2x68; 67; 3x66; 63; 59; 58; 57; 2x56; 55; 2x52; 51; 50; 49; 48; 2x46; 43; 41; 39; 2x34; 26; 21; 20; 15; 12; 6 | 23 | 60 | |
| | | | | | | 100 | 30 | | |
| 2014 | 96/78 | 68 | Owrzodzenie rogówki | 2/0 | 2 | 48; 35 | 9 | 30 | 166 650 |
| | | | Pemfigoid oczny bliznowaciejący | 2/0 | 1 | 62 | 9 | 30 | |
| | | | Stan po przeszczepie rogówki | 2/0 | 2 | 60; 31 | 4 | 30 | |
| | | | Zapalenie rogówek i spojówek, w tym: adenowirusowe zapalenie rogówki, alergiczne zapalenie rogówki i spojówki, obrzymbrodawkowe zapalenie spojówki, różowate zapalenie spojówki | 10/0 | 8 | 80; 66; 44; 34; 18; 17; 15; 9 | 8 | 60 | |
| | | | | | | | | | |
| | | | Zespół suchego oka, w tym: w przebiegu zespołu Sjögrena | 48/0 | 38 | 90; 2x80; 2x69; 2x68; 67; 66; 65; 3x64; 63; 62; 3x59; 57; 55; 54; 3x52; 51; 49; 48; 2x47; 44; 42; 35; 34; 29; 27; 2x22; 7 | 32 | 60 | |
| | | | | | | 103 | 30 | | |
| 2015 | 109/90 | 89 | Pemfigoid oczny bliznowaciejący | 4/0 | 2 | 63; 35 | 3 | 30 | 273 600 |
| | | | Stan po przeszczepie rogówki | 2/0 | 2 | 51; 32 | 9 | 60 | |
| | | | | | | 5 | 30 | | |

| Rok | Łączna liczba wniosków na import docelowy /zgody MZ na sprowadzenie | Łączna liczba wniosków refundacyjnych | Wskazanie | Zgody/ Odmowy *** | Liczba unikalnych PESELI we wnioskach | Wiek pacjentów [lata]* | Liczba zrefundowanych opakowań | Wielkość opakowania [fiolki] | Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]** |
|------|---|---------------------------------------|---|-------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------------|------------------------------|--|
| | | | Zapalenie rogówek i spojówek, w tym: adenowirusowe zapalenie rogówki, alergiczne zapalenie rogówki i spojówki, obrzymiobrodawkowe zapalenie spojówki, różowate zapalenie spojówki | 7/0 | 5 | 72; 60; 49; 30; 18 | 6 | 30 | |
| | | | | | | 7 | 60 | | |
| | | | Zespół suchego oka, w tym: w przebiegu zespołu Sjögrena | 70/0 | 54 | 91; 86; 81; 79; 2x78; 72; 71; 2x70; 3x69; 2x68; 2x67; 3x66; 2x65; 64; 2x61; 3x58; 2x57; 2x56; 52; 50; 48; 2x43; 42; 2x36; 35; 2x33; 31; 2x30; 29; 28; 27; 25; 21; 19; 15; 8 | 55 | 60 | |
| | | | | | | 114 | 30 | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| 2016 | 93/88 | 76 | Owrzodzenie rogówki | 1/0 | 1 | 63 | 1 | 60 | 258 500 |
| | | | Penfigoid oczny bliznowaciejący | 4/1 | 2 | 67; 64 | 11 | 60 | |
| | | | Stan po przeszczepie rogówki | 1/0 | 1 | 9 | 3 | 30 | |
| | | | Zapalenie rogówek i spojówek, w tym: adenowirusowe zapalenie rogówki, alergiczne zapalenie rogówki i spojówki, obrzymiobrodawkowe zapalenie spojówki, różowate zapalenie spojówki | 5/0 | 5 | 61; 30; 18; 11; 9 | 7 | 60 | |
| | | | | | | 4 | 30 | | |
| | | | Zespół suchego oka, w tym: w przebiegu zespołu Sjögrena | 58/5 | 48 | 85; 84; 80; 76; 73; 72; 71; 2x70; 2x69; 3x68; 3x67; 2x66; 65; 64; 62; 60; 2x59; 58; 2x57; 56; 54; 53; 52; 2x51; 48; 44; 42; 38; 2x37; 36; 34; 2x31; 28; 22; 9; 7 | 90 | 60 | |
| | | | 54 | 30 | | | | | |
| 2017 | 11/10 | 10 | Zapalenie rogówek i spojówek, w tym: adenowirusowe zapalenie rogówki, alergiczne zapalenie rogówki i spojówki, obrzymiobrodawkowe zapalenie spojówki, różowate zapalenie spojówki | 0/0 | | - | - | - | 0 |
| | | | Zespół suchego oka, w tym: w przebiegu zespołu Sjögrena | 0/7 | 7 | 70; 69; 66; 63; 52; 45; 8 | 0 | - | |
| | | | | | | | | SUMA | 888 680 |

*na czas złożenia wniosku

**średnia hurtowa cena sprzedaży leku w danym okresie czasu

***nie uwzględniono zwrotów wniosków, umorzeń i pozostawień bez rozpoznania

Zarówno wytyczne kliniczne, jak i opinie ekspertów klinicznych wskazują, iż w przypadku leczenia ciężkiego zapalenia rogówki w zespole suchego oka stosuje się kortykosteroidy, aczkolwiek zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z 29 sierpnia 2018 r. żaden z preparatów zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu nie znajduje się na liście refundacyjnej. Ponadto należy zwrócić uwagę, że GKS przeznaczone są do stosowania krótkotrwałego (wytyczne DEWS 2017). Zdaniem eksperta klinicznego we wnioskowanym wskazaniu stosowane są także krople recepturowe z cyklosporyną, (preparaty te nie są jednak refundowane).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Ikervis (cyklosporyna 1 mg/ml) we wnioskowanym wskazaniu wskazał produkt leczniczy Restasis (cyklosporyna 0,5 mg/ml), leki recepturowe – cyklosporyna w kroplach do oczu, steroidy w kroplach do oczu.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--|---|--|
| Restasis, leki recepturowe – cyklosporyna w kroplach do oczu, steroidy w kroplach do oczu. | <p><i>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 tą 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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Ikervis w przypadku refundacji zastąpi sprowadzany w ramach importu docelowego Restasis co znacznie ułatwi dostęp pacjentom z ZSO do leczenia cyklosporyną.</i></p> <p><i>(...) 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%).</i></p> <p><i>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 naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT zostanie przedstawiona w analizach jako komparator.</i></p> <p><i>(...) 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.(...)</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> | <p>Preparat Restasis, zgodnie z informacjami otrzymanymi od MZ nie jest obecnie refundowany. W 2017 roku (stan na 30 listopada 2017 r.) MZ wydało 10 zgód na jego sprowadzenie w ramach importu docelowego (brak zgód na refundację). Równocześnie ekspert kliniczny Agencji oszacował, że preparat ten może stosować ok. 1% pacjentów. W stanowisku eksperckim otrzymanym przez Agencję jako komparatory wskazane zostały ponadto krople do oczu z cyklosporyną przygotowywane jako lek recepturowy (wg eksperta aktualnie stosowane przez 19% pacjentów) oraz kortykosteroidy stosowane do oczu (wg eksperta aktualnie stosowane przez 80% pacjentów). Komparatory te zostały uwzględnione przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.</p> |

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|--|---|---|
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • stopień barwienia się rogówki fluoresceiną, • stopień barwienia się rogówki i spojówki zielenią lizaminy, • wynik testu wydzielania łez Schirmer'a, • czas przzerwania filmu łzowego, • wynik kwestionariusza OSDI, • nasilenia dyskomfortu ocznego w skali VAS, • odpowiedź na leczenie w ocenia badacza, • zużycie preparatów sztucznych łez, • jakość życia pacjentów oceniona za pomocą kwestionariuszy użytych w badaniach, • bezpieczeństwo i tolerancja leczenia | doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia | W kryteriach włączenia do przeglądu poza jakością życia pacjentów uwzględniono wyniki surogatowe, nie wykazując ich związku z punktami końcowymi o klinicznym znaczeniu. |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, • fazy przedłużone badań klinicznych | <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne o krótkim okresie obserwacji (poniżej 12 tygodni), • badania kliniczne bez randomizacji, • serie przypadków, • opisy przypadków, • artykuły przeglądowe i poglądowe | W kryteriach włączenia pominięto badania obserwacyjne, wykluczając tym samym z przeglądu badania dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa cyklosporyny stosowanej w postaci kropli do oczu. Tym samym wykluczono z analizy badanie Pisella 2018, zdaniem analityków Agencji istotne dla niniejszej oceny i opisane w Rozdz. 4.2.2.1 AWA. |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej* <p>*uzupełniano o dane z materiałów konferencyjnych</p> <p>publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim</p> | <ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2011 roku włącznie) • raporty badań klinicznych, • abstrakty konferencyjne niebędące źródłem dodatkowych danych z badań opublikowanych w formie pełnotekstowej, • listy do redakcji publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki lub francuski | - |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 3.08.2018 r.

Ponadto przeszukano abstrakty prezentowane na spotkaniach Association for Research in Vision and Ophthalmology (<http://www.arvo.org/>) pod kątem dodatkowych wyników z badań pierwotnych. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 8.10.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

W ramach niniejszej analizy zdecydowano jednak dodatkowo opisać wyniki badania kohortowego przeprowadzonego w ramach francuskiego early-access program (EAP) - Authorization for Temporary Use (ATU) przedstawione w publikacji Pisella 2018.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania dotyczące Ikervisu:

- dwa pierwotne badania z randomizacją porównujące preparat Ikervis (krople do oczu 0,1% CsA CE stosowane raz dziennie) z nośnikiem znajdującym się w kroplach: badania SANSIKA (Leonardi 2016) i SICCANOVE (Baudouin 2017a),
- otwarte badanie pierwotne SANSIKA OLE (Baudouin 2017b) przedstawiające wyniki badania SANSIKA po zakończeniu fazy otwartej,
- otwarte badanie pierwotne Post-SANSIKA obejmujące pacjentów biorących wcześniej udział w badaniu SANSIKA (Leonardi 2017 abstrakt konferencyjny).

Ponadto włączono badania dotyczące preparatu Restasis:

- dwa pierwotne badania z randomizacją porównujące preparat Restasis (krople do oczu 0,05% CsA stosowane 2 razy dziennie): Sall 2000 i Stevenson 2000.

Nie odnaleziono badań dotyczących leków recepturowych zawierających cyklosporynę spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Zidentyfikowane badania dotyczące tego komparatora opisano w aneksie do AKL - Rozdz. 8.21, a powody ich odrzucenia w Rozdz. 8.12 aneksu do AKL wnioskodawcy. Wg wnioskodawcy: „Pomimo odnalezienia badań opisujących działanie leków recepturowych zawierających cyklosporynę w leczeniu pacjentów z zespołem suchego oka, istnieją zbyt duże rozbieżności w charakterystyce populacji, czasie trwania badań, czy stosowanym komparatorze i nie jest możliwe porównanie wyników powyższych badań z badaniami leku Ikervis” (AKL Rozdz. 4.2).

Nie odnaleziono badań dotyczących steroidów w kroplach do oczu spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Zidentyfikowane badania dotyczące tego komparatora opisano w aneksie do AKL - Rozdz. 8.22, a powody ich odrzucenia w Rozdz. 8.12 aneksu do AKL wnioskodawcy.

Wg wnioskodawcy: „Pomimo odnalezienia badań opisujących działanie kortykosteroidów w postaci kropli do oczu w leczeniu pacjentów z zespołem suchego oka, istnieją zbyt duże rozbieżności w charakterystyce populacji, czasie trwania badań, czy stosowanym komparatorze i nie jest możliwe porównanie wyników powyższych badań z badaniami leku Ikervis” (AKL Rozdz. 4.2).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań dotyczących preparatu Ikervis włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| <p>SANSIKA (Leonardi 2016)</p> <p>SANISKA OLE (Baudouin 2017b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Santen SAS</p> | <p>- badanie wieloośrodkowe (50 ośrodków w 9 krajach europejskich)</p> <p>- dwuramienne</p> <p>- randomizowane</p> <p>- podwójnie maskowane</p> <p>- typ hipotezy: superiority</p> <p>- 6 miesięcy fazy randomizowanej^a + 6 miesięcy fazy open-label (w trakcie której wszyscy pacjenci otrzymywali CsA CE)</p> <p>Grupa A: krople do oczu 0,1% CsA CE, raz dziennie (przed snem)</p> <p>Grupa B: sam nośnik znajdujący się w kroplach przyjmowanych przez grupę A, raz dziennie (przed snem)</p> <p>Dodatkowo pacjenci mogli przyjmować z dowolną częstotliwością sztuczne łzy (AT) dostarczone przez sponsora badania (roztwór soli, Larmabak, Thea)</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u>^b</p> <p>Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat z ciężkim zapaleniem rogówki związanym z DED z CFS=4 (wg modyfikowanej skali Oxford – od 0 do 5), wynikiem testu Schimera ≥ 2 mm /5 min oraz wynikiem OSDI ≥ 23.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>brak</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 154</p> <p>Grupa B: 90</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Odsetek pacjentów z odpowiedzią CFS-OSDI</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <p>Odpowiedź CFS, OSDI, VAS, CFS-VAS, uzyskanie CFS=0, wynik testu Schimera, TBUT, osmolarność filmu łzowego, ekspresja HLA-DR, jakość życia wg NEI-VFQ-25, ocena skuteczności przez badacza; Bezpieczeństwo (BCDVA, IOP, poziom CSA w krwi, funkcje życiowe, AEs systemowe, AEs dotyczące oczu)</p> <p>Skuteczność leczenia oceniano jedynie w oparciu o ocenę wybranego oka uznanego za będące w gorszym stanie – analizowano oko z wyższym wyjściowym wynikiem LGS (<i>ang. lissamine green staining</i>). W przypadku takiego samego wyniku LGS w obu oczach, analizowano oko z gorszym wynikiem testu Schimera, jeśli ten wynik również był taki sam – analizowano prawe oko.</p> |
| <p>Post-SANSIKA (Leonardi 2017 abstrakt konferencyjny, ChPL Ikervis)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p> | <p>Badanie III fazy</p> <p>Otwarte</p> <p>Nierandomizowane</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu SANSIKA, u których po 6 lub 12 m-cach leczenia CsA CE nastąpiła poprawa CFS, tj. zmiana CFS=4 na CFS ≤ 2</p> <p>Liczba pacjentów: 62</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Odsetek pacjentów z odpowiedzią CFS-OSDI</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <p>Odpowiedź CFS; Bezpieczeństwo</p> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|---|
| SICCANOVE (Baudouin 2017a) <u>Źródło finansowania:</u> Santen SAS | <ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (61 ośrodków w 6 krajach europejskich) - dwuramienne - randomizowane - podwójnie maskowane - typ hipotezy: bd - 6 miesięcy fazy randomizowanej Grupa A: krople do oczu 0,1% CsA CE, raz dziennie (przed snem) Grupa B: sam nośnik znajdujący się w kroplach przyjmowanych przez grupę A, raz dziennie (przed snem) Dodatkowo pacjenci mogli przyjmować z dowolną częstością sztuczne (AT) dostarczone przez sponsora badania (roztwór soli, Larmabak, Thea) | <u>Kryteria włączenia:</u> ^b <ul style="list-style-type: none"> - Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat z umiarkowanym lub ciężkim DED, u których konwencjonalne leczenie okazało się nieskuteczne (sztuczne łzy, żele, maści, zatyczki do kanałków łzowych); - Przynajmniej jeden objaw oczny (np. odczucie pieczenia lub klucia pod powieką, wrażenie obcego ciała pod powieką, swędzenie, suchość oka, ból, pogorszenie ostrości widzenia, uczucie lepkości powiek, światłowstręt) w co najmniej jednym oku, w stopniu ciężkości ≥ 2 (na 4-stopniowej skali) W tym samym oku: <ul style="list-style-type: none"> - TBUT ≤ 8 sek, - CFS między 2 a 4 (wg zmodyfikowanej skali Oxford), - test Schirmera (bez znieczulenia) ≥ 2 mm/5 min i < 10 mm/5 min - LGS ≥ 4 (wg skali Van Bijsterveld) <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 241 Grupa B: 248 | <u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów z odpowiedzią CFS-OSDI <u>Pozostałe:</u> Odpowiedź CFS, OSDI, CFS-VAS, uzyskanie CFS=0, wynik testu Schirmera, ocena skuteczności przez badacza; Bezpieczeństwo (BCDVA, IOP, poziom CSA w krwi, funkcje życiowe, AEs systemowe, AEs dotyczące oczu) |

^a W badaniu SANSIKA pacjenci przed rozpoczęciem badania mieli 2-tyg. fazę washout, w trakcie której przegrali przyjmowanie dotychczasowych preparatów okulistycznych i rozpoczęli przyjmowanie sztucznych łez (AT) dostarczonych przez sponsora badania (roztwór soli, Larmabak, Thea)

^b Kryteria wykluczenia przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w Rozdz. 4.2.3

CsA – cyklosporyna; AT – sztuczne łzy (ang. artificial tears); DED – ciężki zespół suchego oka (ang. severe dry eye disease); CFS – skala stopniująca barwienie powierzchni oka (ang. Corneal Fluorescein Staining); OSDI – wskaźnik zaburzeń powierzchni oka (ang. Ocular Surface Disease Index); VAS – analogowa, wizualna skala oceny bólu (ang. Visual Analog Scale); TBUT – czas przzerwania filmu łzowego (ang. tear break up time); HLA-DR – ludzkie antygeny leukocytarne (ang. human leukocyte antigens); NEI-VFQ-25 – kwestionariusz National Eye Institute Visual Function Questionnaire; BCDVA – obniżona najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali (ang. best-corrected distance visual activity); IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure); LGS – stopień barwienia się zielenią lizaminy (ang. lissamine green staining)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, tj. badań dotyczących komparatorów, zostały opisane w rozdziałach 8.20 (Restasis), 8.21 (krople recepturowe z CsA) i 8.22 (krople z GKS) AKL wnioskodawcy.

Ponadto w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z publikacji Leonardi 2018 (publikacja ukazała się po dacie złożenia ocenianych wniosków refundacyjnych), w której przeprowadzono analizę zbiorczą (*pooled analysis*) wyników badań SANSIKA i SICCANOVE obejmującą pacjentów, którzy otrzymali lek w podwójnie zamaskowanej fazie leczenia.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędów (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej. Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

| Oceniany element | SANSIKA | SICCANOVE |
|---------------------------------|---------------|---------------|
| Metoda randomizacji | niskie ryzyko | niskie ryzyko |
| Ukrycie kodu randomizacji | niskie ryzyko | niskie ryzyko |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | niskie ryzyko | niskie ryzyko |
| Zaślepienie oceny efektów | niskie ryzyko | niskie ryzyko |
| Niekompletne dane nt. efektów | niskie ryzyko | niskie ryzyko |
| Selektywne raportowanie | niskie ryzyko | niskie ryzyko |
| Inne źródła błędu | niskie ryzyko | niskie ryzyko |

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdz. 5 AKL):

- Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis we wnioskowanym wskazaniu (ciężkie zapalenie rogówki u dorosłych pacjentów z ZSO) przeprowadzono na podstawie wyników 12-miesięcznego badania RCT SANSIKA, w którym wzięło udział 245 pacjentów. Mała liczba badań leku Ikervis we wnioskowanym wskazaniu stanowi ograniczenie analizy. Z tego względu w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Ikervis przedstawiono również wyniki badania RCT wnioskowanego leku przeprowadzonego w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, w którym wzięło udział 492 pacjentów (badanie SICCANOVE).
- W ramach systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych i źródeł dodatkowych nie odnaleziono badań RCT Restasis w populacji z ciężkim ZSO co stanowi ograniczenie analizy.
- Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku Restasis przeprowadzono na podstawie 3 badań RCT, w których populację badaną stanowili pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ZSO. Jest to ograniczenie analizy ponieważ populacja w badaniach Restasis nie jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem leku Ikervis. Pod względem nasilenia choroby populacja w badaniach Restasis jest zbliżona do populacji w badaniu leku Ikervis SICCANOVE, które stanowi dodatkowe źródło danych w analizie.
- Brak badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej dla dwóch komparatorów – leków recepturowych zawierających cyklosporynę oraz kortykosteroidów w postaci kropli do oczu jest kolejnym ograniczeniem powyższej analizy. Niemożliwe jest porównanie skuteczności leku Ikervis® u pacjentów z zespołem suchego oka ze skutecznością wspomnianych technologii stosowanych przez populację o podobnej charakterystyce.

Komentarz analityka Agencji: W analizie wnioskodawcy brak jest natomiast jakiegokolwiek zestawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z kroplami recepturowymi z CsA oraz kortykosteroidami w postaci kropli do oczu. Ponadto opis wyników badań dotyczących tych dwóch technologii opcjonalnych przedstawiono w sposób niejednorodny i niepełny, utrudniający wykonanie jakiegokolwiek ich zestawienia. O ile argumenty dotyczące nieuwzględnienia wyników badań ze względu na zbyt duże różnice w populacji, czy też czas trwania badań wydają się zasadne, a w przypadku kropli recepturowych z CsA znacznym utrudnieniem jest również zmienność ich składu, zarówno pod względem stężenia CsA jak i zastosowanego nośnika, to argument związany z nieuwzględnieniem badań ze względu na niewłaściwy komparator, tj. komparator inny niż nośnik, zdaniem analityków Agencji zasadny nie jest. Uwzględnienie jedynie badań porównujących dany preparat z nośnikiem mogłoby mieć znaczenie tylko wtedy, gdyby umożliwiło wykonanie porównania pośredniego, co w tym przypadku było niemożliwe ze względu na różnice w nośnikach w poszczególnych preparatach.

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

Komentarz analityka Agencji: W momencie złożenia wniosku dostępne były wyniki dotyczące skuteczności praktycznej pochodzące z badania kohortowego przeprowadzonego w ramach francuskiego early-access program (EAP) - Authorization for Temporary Use (ATU) opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Doan 2016 (2016 ARVO Annual Meeting). Pominięcie tych wyników, mimo iż wynikające z przyjętych kryteriów włączania badań do przeglądu systematycznego

wnioskodawcy (wyłączano „abstrakty konferencyjne niebędące źródłem dodatkowych danych z badań opublikowanych w formie pełnotekstowej”, AKL Tab. 2 s. 20), stanowi znaczne ograniczenie AKL wnioskodawcy, biorąc pod uwagę ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących ściśle wnioskowanego wskazania. W badaniu tym 98,1% pacjentów miało ciężkie zapalenie rogówki towarzyszące zespołowi suchego oka. W niniejszej AWA uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności praktycznej pochodzące z powyższego abstraktu oraz z publikacji pełnotekstowej opublikowanej po dacie złożenia wniosku (Pisella 2018).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Opis punktów końcowych (wg AKL Rozdz. 4.2.4)

NEI-VFQ-25

Kwestionariusz NEI-VFQ-25 jest 25-punktową (...) zwalidowaną wersją 51-punktowego kwestionariusza National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ-25 jest najczęściej używanym narzędziem do samooceny jakości życia u osób z obniżoną ostrością wzroku. Pytania są przyporządkowane do dwunastu podskal: zdrowie ogólne, widzenie ogólne, ból oczny (po 2 pytania), widzenie z bliska i widzenie z daleka (po 6 pytań), życie towarzyskie (3 pytania), zdrowie psychiczne (5 pytań), trudności w wykonywaniu zadań (4 pytania), zależność od innych osób (4 pytania), prowadzenie samochodu (3 pytania), widzenie barwne (1 pytanie) i widzenie obwodowe (1 pytanie). Odpowiedzi na pytania, w skalach pięcio- lub sześciostopniowej, są odpowiednio punktowane według oryginalnego klucza. (...) W badaniach (...) każde pytanie kwestionariusza NEI-VFQ-25 oceniono w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznaczał lepszą jakość życia związaną z funkcją wzroku. (...) Wynik łączny NEI-VFQ-25 oszacowano jako średnią wyników dla 11 podskal (z wykluczeniem podskali „zdrowie ogólne”). Dodatnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej oznacza poprawę.

Barwienie się rogówki i spojówki

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

Barwienia powierzchni oka z użyciem fluoresceiny (CFS, ang. corneal fluorescein staining) jest (...) metodą oceny stanu rogówki (...), wynik koreluje ze stopniem zaburzeń widzenia pacjenta i ciężkości choroby.

W skali van Bijsterveld'a, w zakresie od 0 do 3 ocenia się zabarwienie trzech obszarów oka: rogówki, spojówki gałkowej skroniowej i spojówki gałkowej nosowej. Możliwa ocena do uzyskania dla każdego oka wynosi od 0 do 9. (...) skala van Bijsterveld'a została użyta do oceny stopnia barwienia się rogówki i spojówki zielenią lizaminy. Zielen lizaminy wykazuje powinowactwo do płytek i filamentów śluzowych oraz łuszczących się komórek nabłonka. Im większe jest uszkodzenie powierzchni oka tym intensywność barwienia jest większa. Stopień barwienia się powierzchni oka wynoszący >3 w skali Bijsterveld'a uznaje się za nieprawidłowy.

Dyskomfort oczny

(...) Kwestionariusz OSDI (ang. Ocular Surface Disease Index) został stworzony w celu oceny objawów dyskomfortu ocznego i ich wpływu na funkcje związane z widzeniem. Umożliwia on również ocenę stopnia nasilenia ZSO. Kwestionariusz OSDI składa się z 12 pytań, z których 3 dotyczą objawów subiektywnych, kolejne 6 dotyczy wpływu na jakość widzenia, natomiast pozostałe obejmują czynniki środowiskowe (...). Każde pytanie oceniane jest w skali typu Likert w zakresie od 0 (nigdy) do 4 (przez cały czas), ponadto na 7 pytań można odpowiedzieć „nie dotyczy”. Całkowity wynik OSDI zawiera się w zakresie od 0 (normalna powierzchnia oka) do 100 (całkowita niepełnosprawność) (...)

W badaniach (...) dodatkowo objawy dyskomfortu ocznego oceniono w zakresie od 0 do 100 w skali VAS (ang. visual analogue scale). Ogólną ocenę VAS dyskomfortu ocznego stanowiła średnia z wyników dla 8 głównych objawów: pieczenie/kłucie, swędzenie, uczucie ciała obcego, niewyraźne widzenie, suchość oka, światłowstręt,

ból i uczucie lepkości. (...) Spadek wyniku ogólnej oceny VAS dyskomfortu ocznego względem wartości wyjściowej świadczy o poprawie.

Ogólna ocena skuteczności wg badacza

Ogólną ocenę skuteczności wg badacza (...) przeprowadzono w 4-punktowej skali Likert, gdzie 0 oznaczało „niezadowolająca” a 3 – „bardzo zadowolająca”.

Test Schirmer'a

Test Schirmer'a I bez znieczulenia określa ilość komponenty wodnej filmu łzowego wydzielanej całkowicie: podstawowe + odruchowe (znana jest również odmiana testu Schirmer'a-Henderson'a, w którym zaleca się choremu zamknięcie oczu) (...). Im niższy wynik testu tym mniejsza produkcja łez, przy czym wynik powyżej 10 mm wskazuje na normalną produkcję wodnej warstwy łez. Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego niedoborem wodnej warstwy łez zazwyczaj uzyskują wynik od 0 do 5 mm.

TBUT

Czas przerywania filmu łzowego (TBUT, ang. tear film breakup time) jest stosowany do oceny trwałości filmu łzowego. (...) Po podaniu fluoresceiny i oświetleniu oka filtrem kobaltowym mierzy się czas od ostatniego mrugnięcia do momentu pojawienia się na rogówce ciemnych plam przerywania ciągłości filmu łzowego. Wynik powyżej 10 s. jest wynikiem prawidłowym (idealny > 30 s.). Wynik 5-10 s. świadczy o obniżonym czasie przerywania filmu łzowego, a wynik < 5 s. o znacznie obniżonym.

Wyniki

• Ikervis (CsA CE)

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W badaniach SANSIKA i SICCANOVE nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności. W badaniu SANSIKA liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. 4.2.1.2 AWA), w badaniu SICCANOVE brak informacji o liczbie zgonów.

W badaniu SANSIKA w ramach analizy skuteczności oceniano jakość życia pacjentów w ramach kwestionariusza NEI-VFQ-25 (VFQ-25). Wyniki przedstawia poniższa tabela. W badaniu SICCANOVE nie oceniano jakości życia pacjentów.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności CsA CE w badaniach SANSIKA i SICCANOVE – jakość życia

| Punkt końcowy | SANSIKA ^a | | | | | SICCANOVE | | | | |
|---------------------------|---|-----------|-------------------|-----------|-------|--|--------|-------------------|--------|---|
| | Pacjenci z ciężkim DED (CFS=4 i OSDI ≥23) | | | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS ≥2) | | | | |
| | CsA CE, N=154 | | Nośnik, N=91 | | p | CsA CE, N=241 | | Nośnik, N=248 | | p |
| | Wartość wyjściowa | Zmiana | Wartość wyjściowa | Zmiana | | Wartość wyjściowa | Zmiana | Wartość wyjściowa | Zmiana | |
| NEI-VFQ-25 - średnia (SD) | 71,9 (15,74) | 5,2 (8,9) | 74,0 (13,4) | 4,8 (9,9) | 0,945 | bd | | | | |

NEI-VFQ-25 – ang. National Eye Institute Visual Function Questionnaire

W badaniu SANSIKA u pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą CsA CE a grupą przyjmującą nośnik w ocenie jakości życia wg kwestionariusza NEI-VFQ-25.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, za istotny klinicznie punkt końcowy należy uznać także punkt końcowy związany ze stopniem barwienia się CFS (parametr obrazujący przewlekłe uszkodzenie zapalne powierzchni oka), tj. poprawę ≥3 stopnie dla CFS. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego oraz pozostałych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności CsA CE w badaniach SANSIKA i SICCANOVE – odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie

| Punkt końcowy | SANSIKA ^a | | | SICCANOVE | | | SICCANOVE – analiza post-hoc ^b | | | | | | SANSIKA i SICCANOVE - zbiorczo | | |
|---|---|--------------|--------------|--|---------------|--------------|--|---------------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------|--|---------------|---------------------------|
| | Pacjenci z ciężkim DED (CFS=4 i OSDI ≥23) | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS ≥2) | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS≥3 i OSDI ≥23) | | | Pacjenci z ciężkim DED (CFS=4) | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS≥3 i OSDI ≥23) | | |
| | n/N (%) | | p | n/N (%) | | p | n/N (%) | | p | n/N (%) | | p | n/N (%) | | p |
| | CsA CE, N=154 | Nośnik, N=91 | | CsA CE, N=241 | Nośnik, N=248 | | CsA CE, N=128 | Nośnik, N=118 | | CsA CE, N=43 | Nośnik, N=42 | | CsA CE, N=395 | Nośnik, N=339 | |
| Odpowiedź CFS-OSDI - poprawa ≥2 stopnie dla CFS i ≥30% dla OSDI | 44/154 (28,6) | 21/91 (23,1) | 0,326 | bd | | | (19,5) | (10,2) | 0,049 | (32,6) | (7,1) | 0,003 | 85 (21,6) | 44 (13,1) | 0,015 ^d |
| Odpowiedź CFS-OSDI - poprawa ≥3 stopnie dla CFS i ≥30% dla OSDI ^c | 29/154 (18,8) | 7/91 (7,8) | 0,016 | bd | | | bd | | | bd | | | bd | | |
| Odpowiedź CFS - ≥2 stopnie dla CFS | 80/154 (51,9) | 41/91 (45,1) | 0,346 | bd | | | (32,0) | (20,3) | 0,047 | (44,2) | (19,1) | 0,011 | bd | | |
| Odpowiedź OSDI - ≥30% | 61/154 (39,6) | 36/91 (39,6) | 0,939 | bd | | | (42,2) | (33,1) | 0,180 | bd | | | bd | | |
| Odpowiedź VAS | 48/154 (31,2) | 34/91 (37,4) | 0,302 | (50,2) | (42,0) | 0,048 | bd | | | bd | | | bd | | |
| Odpowiedź CFS-VAS | 35/154 (22,7) | 19/91 (20,9) | 0,744 | bd | | | bd | | | bd | | | bd | | |
| Odpowiedź – uzyskanie CFS ≤1 | (35,6) | (14,5) | 0,001 | bd | | | bd | | | bd | | | bd | | |
| Uzyskanie CFS=0 | 10/154 (6,5) | 4/91 (4,4) | 0,428 | (8,3) | (5,2) | 0,17 | bd | | | bd | | | bd | | |
| Wyniki leczenia satysfakcjonujące lub bardzo satysfakcjonujące w ocenie badaczy | 91 (64,1) | 49 (57,0) | 0,319 | (62,2) | (59,7) | ns | bd | | | bd | | | bd | | |

^a w badaniu SANSIKA przedstawiono wyniki skuteczności dla 6-miesięcznej fazy randomizowanej

^b w badaniu SICCANOVE analizę post-hoc wykonano także subpopulacji pacjentów z wyjściowym CFS=2, w której zaobserwowano istotny statystycznie wyn k na korzyść grupy CsA CE w porównaniu do grupy przyjmującej nośnik w odsetku pacjentów z całkowitą odpowiedzią, tj. CFS=0: 21,7% vs 10,8%, p=0,028, natomiast nie wykazano statystycznie istotnych różnic w odsetku pacjentów z odpowiedzią CFS-OSDI

^c analiza post-hoc, w badaniu SANSIKA wartość OR wyniosła: 2,9 (1,3; 7,7)

^d wartość OR wyniosła 1,66 (1,11; 2,5)

CFS – barwienie rogówki fluoresceiną (ang. *corneal fluorescein staining*); DED – ciężki zespół suchego oka (ang. *severe dry eye disease*); OSDI – wskaźnik zaburzeń powierzchni oka (ang. *Ocular Surface Disease Index*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*)

W badaniu SICCANOVE z 6-miesięcznym okresem obserwacji analiza post-hoc u pacjentów przyjmujących CsA CE w porównaniu do pacjentów przyjmujących nośnik wykazała statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią CFS-OSDI definiowaną jako poprawa ≥ 2 stopnie dla CFS i $\geq 30\%$ dla OSDI w subpopulacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS ≥ 3 i OSDI ≥ 23) oraz w subpopulacji pacjentów z ciężkim DED (CFS=4). W badaniu SANSIKA u pacjentów z ciężkim DED (CFS=4 i OSDI ≥ 23) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego, jednakże analiza post-hoc wykazała w grupie CsA CE statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią CFS-OSDI ocenianą wg ostrzejszych kryteriów pod względem poprawy CFS, tj. definiowaną jako poprawa ≥ 3 stopnie dla CFS i $\geq 30\%$ dla OSDI.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ocenianą wg wizualnej skali analogowej (VAS) w badaniu SICCANOVE obejmującym pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS ≥ 2) był statystycznie istotnie wyższy w u pacjentów przyjmujących CsA CE w porównaniu do pacjentów przyjmujących nośnik, natomiast w badaniu SANSIKA dotyczącym pacjentów z ciężkim DED (CFS=4 i OSDI ≥ 23) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

W badaniu SANSIKA u pacjentów przyjmujących CsA CE w porównaniu do pacjentów przyjmujących nośnik zaobserwowano istotny statystycznie odsetek pacjentów z odpowiedzią definiowaną jako uzyskanie CFS ≤ 1 (w badaniu SICCANOVE brak informacji odnośnie tego punktu końcowego).

W badaniach SANSIKA i SICCANOVE nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów dla następujących punktów końcowych: odpowiedź OSDI - $\geq 30\%$, odpowiedź CFS-VAS (wyniki dostępne tylko w badaniu SANSIKA), uzyskanie CFS=0, wyniki leczenia satysfakcjonujące lub bardzo satysfakcjonujące w ocenie badaczy.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności CsA CE w badaniach SICCANOVE – wyniki punktacji dla poszczególnych skal

| Punkt końcowy | SANSIKA ^a | | | | | SICCANOVE | | | | | SICCANOVE – analiza post-hoc ^b | | | | | SANSIKA i SICCANOVE - zbiorczo | | |
|---|--|------------|--------------|------------|---------------------------|---|--------------|---------------|--------------|--------------|--|---------------|--------------|--------------------------------|--------------|--|--|----|
| | Pacjenci z ciężkim DED (CFS=4 i OSDI ≥ 23) | | | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS ≥ 2) | | | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS ≥ 3 i OSDI ≥ 23) | | | Pacjenci z ciężkim DED (CFS=4) | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS ≥ 3 i OSDI ≥ 23) | | |
| | CsA CE, N=154 | | Nośnik, N=91 | | p | CsA CE, N=241 | | Nośnik, N=248 | | p | CsA CE, N=128 | Nośnik, N=118 | p | CsA CE, N=43 | Nośnik, N=42 | p | CsA CE vs nośnik | p |
| | Wyjściowo | Zmiana | Wyjściowo | Zmiana | | Wyjściowo | Zmiana | Wyjściowo | Zmiana | | Zmiana | Zmiana | | Zmiana | Zmiana | | Różnica zmian | |
| Stopień barwienia się CFS, średnia (SD) | 4,0 | -1,764 | 4,0 | -1,418 | 0,037 _c | 2,83 (0,71) | -1,05 (0,98) | 2,80 (0,72) | -0,82 (0,94) | 0,009 | -1,1 (0,97) | -0,77 (1,0) | 0,009 | -1,47 | -0,69 | 0,002 | -0,303 (95%CI: -0,464; -0,142) | bd |
| Stopień barwienia się zielenią lizaminy, średnia (SD) | 4,5 (2,1) | -1,7 (2,1) | 4,6 (2,2) | -1,5 (2,2) | 0,411 | 5,7 (1,1) | -2,4 | 5,7 (1,2) | -2,2 | ns | bd | bd | 0,003 | bd | bd | bd | bd | |
| Test Schirmera (mm/5 min), średnia (SD) | 3,7 (2,0) | 2,2 (5,7) | 3,9 (2,2) | 1,5 (4,3) | 0,604 | 4,6 (2,9) | 1,95 | 4,6 (2,4) | 1,76 | 0,66 | bd | bd | 0,047 | bd | bd | bd | bd | |

| Punkt końcowy | SANSIKA ^a | | | | | SICCANOVE | | | | | SICCANOVE – analiza post-hoc ^b | | | | | SANSIKA i SICCANOVE - zbiorczo | | |
|---|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--|----------------|---------------|----------------|-----------------|--|---------------|----|--------------------------------|-----------------------------|--|------------------|---|
| | Pacjenci z ciężkim DED (CFS=4 i OSDI ≥23) | | | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS ≥2) | | | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS≥3 i OSDI ≥23) | | | Pacjenci z ciężkim DED (CFS=4) | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS≥3 i OSDI ≥23) | | |
| | CsA CE, N=154 | | Nośnik, N=91 | | p | CsA CE, N=241 | | Nośnik, N=248 | | p | CsA CE, N=128 | Nośnik, N=118 | p | CsA CE, N=43 | Nośnik, N=42 | p | CsA CE vs nośnik | p |
| | Wyjściowo | Zmiana | Wyjściowo | Zmiana | | Wyjściowo | Zmiana | Wyjściowo | Zmiana | | Zmiana | Zmiana | | Zmiana | Zmiana | | Różnica zmian | |
| TBUT (sek.) - średnia (SD) | 3,3 (1,6) | 0,8 (2,1) | 3,5 (1,7) | 0,3 (1,8) | 0,298 | 3,8 (1,6) | 1,17 (±1,98) | 3,9 (1,7) | 1,13 (±2,12) | ns | bd | | bd | | bd | bd | | |
| Osmolarność filmu łzowego (mOsm/L) - średnia (SD) | 308,1 (20,9) | -3,3 (28,3) | 305,6 (15,5) | -5,8 (18,0) | 0,763 | bd | | | | | bd | | bd | | bd | bd | | |
| VAS (mm) - średnia (SD) | 55,6 (20,6) | -13,0 (22,7) | 54,5 (18,5) | -10,5 (21,6) | 0,766 | bd | -12,82 (18,59) | bd | -11,21 (19,34) | 0,808 | bd | | bd | | bd | bd | | |
| OSDI - średnia (SD) | 61,4 (19,4) | -14,4 (21,1) | 58,8 (18,4) | -13,3 (18,8) | 0,858 | bd | -11,8 | bd | -9,0 | ns | bd | | bd | | bd | bd | | |
| HLA-DR (AUF) - mediana | 64471 | -14554 | 67663 | 8399 | 0,021 | 44572 | -21876 | 37000 | -1334 | <0,05 | bd | | bd | | [różnica na korzyść CsA CE] | 0,002 | | |

^a w badaniu SANSIKA przedstawiono wyniki skuteczności dla 6-miesięcznej fazy randomizowanej

^b w badaniu SICCANOVE w analizie post-hoc analizowano także wyniki u pacjentów z wyjściowym CFS=2

^c zaobserwowana zmiana pomiędzy grupą CsA CE a grupą przyjmującą nośnik wynosiła 0,346; wg autorów publikacji źródłowej zmiana ta (wartość zaokrąglona do 0,35) zgodnie ze zmodyfikowaną skalą Oxfordzką oznacza w przybliżeniu o 50% mniej zmian punktowych na rogówce w grupie CsA CE w porównaniu do grupy przyjmującej nośnik

CFS – ang. *corneal fluorescein staining*; DED – ang. *severe dry eye disease*; OSDI – wskaźnik zaburzeń powierzchni oka (ang. *Ocular Surface Disease Index*); NEI-VFQ-25 – ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*; TBUT - czas przzerwiania filmu łzowego (ang. *tear film break-up time*)

W przypadku punktu końcowego stopień barwienia się CFS (parametr obrazujący przewlekłe uszkodzenie zapalne powierzchni oka) istotnie statystycznie różnice na korzyść CsA CE względem nośnika zaobserwowano w obu badaniach we wszystkich analizowanych populacjach. Analiza zbiorcza wyników z obu badań potwierdziła tę różnicę.

Analiza post-hoc badania SICCANOVE wykazała ponadto statystycznie istotne różnice na korzyść CsA CE dla punktów końcowych stopień barwienia się zielenią lizaminy (parametr określający stan powierzchni gałki ocznej) i test Schirmera (wskaźnik produkcji łez) w subpopulacji pacjentów z ciężkim DED (CFS=4), przy braku istotnych statystycznie różnic dla populacji pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS ≥2). W badaniu SANSIKA obejmującym pacjentów z ciężkim DED (CFS=4 i OSDI ≥23) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla tych punktów końcowych.

W obu badaniach u pacjentów przyjmujących CsA CE w porównaniu do pacjentów przyjmujących nośnik zaobserwowano statystycznie istotną wyższą redukcję ekspresji HLA-DR na komórkach nabłonka spojówki (biomarker stanu zapalnego na powierzchni oka), potwierdzoną w analizie zbiorczej wyników obu badań.

W badaniach SANSIKA i SICCANOVE nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: czas przerwania filmu łzowego (TBUT), punktacja w wizualnej skali analogowej (VAS), punktacja wg kwestionariusza OSDI (wskaźnik zaburzeń powierzchni oka). Ponadto w badaniu SANSIKA nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego osmolarność filmu łzowego (w badaniu SICCANOVE brak informacji odnośnie tego punktu końcowego).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Post SANSIKA^a

| Punkt końcowy | | Publikacja | Post SANSIKA (N=62) | |
|--|-------|---|-------------------------------------|--------------|
| | | | Czas wcześniejszego leczenia CsA CE | |
| | | | 12 m-cy | 6 m-cy |
| Odsetek pacjentów z brakiem nawrotu objawów (CFS <4) | | ChPL Ikervis | 61,3% | |
| Odsetek pacjentów z nawrotem objawów (CFS ≥4) | | ChPL Ikervis, Leonardi 2017 abstrakt konferencyjny | 35% | 47% |
| Czas do nawrotu objawów | | | 7,4 m-cy | 5,8 m-cy |
| Czas trwania | CFS=1 | | 8,5 tyg./rok | 2,0 tyg./rok |
| | CFS=2 | | 6,6 tyg./rok | |
| | CFS=3 | | 12,7 tyg./rok | |
| | | | 2,4 tyg./rok | |

^a czas obserwacji: 24 m-ce od momentu zaprzestania leczenia

W badaniu Post SANSIKA po upływie 24 m-cy od momentu zaprzestania leczenia CsA CE u 61,3% z 62 pacjentów włączonych do głównej populacji oceny skuteczności nie doszło do nawrotu objawów ocenianego na podstawie oceny CFS i definiowanego jako CFS <4 (brak ciężkiego uszkodzenia rogówki). Czas do nawrotu objawów był dłuższy w grupie uprzednio leczonej 12 m-cy w porównaniu do grupy leczonej wcześniej 6 m-cy (brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).

- **Restasis**

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności preparatu Restasis - wyniki punktacji dla poszczególnych skal

| Punkt końcowy | | Stevenson 2000 | | | | | | Sall 2000 | | | | | |
|--|---------------------------|---|--------|--------------|--------|----|------------|--|-------------|---------------|--------------|--------------|---|
| | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED okres obserwacji 12 tyg. | | | | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED okres obserwacji 6 m-cy | | | | | |
| | | Restasis, N=17 | | Nośnik, N=16 | | p | MD (95%CI) | Restasis, N=293 | | Nośnik, N=292 | | p | MD (95%CI) |
| | | Wyjściowo | Zmiana | Wyjściowo | Zmiana | | | Wyjściowo | Zmiana | Wyjściowo | Zmiana | | |
| Stopień barwienia się CFS, średnia (SD) | skala 12 pkt ^a | bd | -0,43 | bd | -0,56 | bd | 0,13 | - | - | - | - | - | - |
| | skala 6 pkt ^b | - | - | - | - | - | - | bd | -0,9 (0,98) | bd | -0,67 (1,01) | 0,008 | -0,23 (-0,39; -0,07) p=0,005 |
| Test Schirmera (mm/5 min), średnia (SD) ^c | | bd | | | | | | bd | 0,39 (1,37) | bd | -0,09 (1,23) | <0,007 | 0,48 (0,27; 0,69) p<0,001 |
| OSDI - średnia (SD) | | | -3,0 | | 2,6 | ns | -5,6 | bd | bd | bd | bd | bd | bd |

^a zmiana wyniku, sumaryczny maksymalny wynik 12 pkt (0 = brak zabarwionych punktów)

^b zmiana wyniku w skali oksfordzkiej 6 punktowej (0 = brak zabarwionych punktów)

^c zmiana skategoryzowanego wyniku, test ze znieczuleniem, skala od 1 do 5, gdzie 1 = < 3 mm/5 min

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności preparatu Restasis – odsetki pacjentów

| Punkt końcowy | Stevenson 2000 | | | | Sall 2000 | | | |
|--|---|--------------|---|----------------|---|---------------|-------------------------------|------------|
| | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED | | | | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED | | | |
| | n/N (%) | | p | OR (95%CI) | n/N (%) | | p | OR (95%CI) |
| | Restasis, N=17 | Nośnik, N=16 | | | Restasis, N=293 | Nośnik, N=292 | | |
| Poprawa w ocenie badacza | bd | | | 201/293 (68,5) | 184/292 (63,0) | 0,154 | 5,59 (-2,09; 13,26) p=0,15 | |
| Co najmniej umiarkowana odpowiedź na leczenie w ocenie badacza | bd | | | 104/293 (35,5) | 93/292 (31,9) | 0,35 | 3,65 (-4,01; 11,30) p=0,35 | |

W badaniu Sall 2000 obejmującym 6-miesięczny okres obserwacji zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść preparatu Restasis względem nośnika dla punktów końcowych: stopień barwienia się CFS (parametr obrazujący przewlekłe uszkodzenie zapalne powierzchni oka) oraz test Schimera (ze znieczuleniem), nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnych różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w ocenie badacza lub co najmniej umiarkowaną odpowiedź w ocenie badacza.

W badaniu Stevenson 2000 z 12-tygodniowym okresem obserwacji różnica w zakresie punktu końcowego punktacja wg kwestionariusza OSDI (wskaźnik zaburzeń powierzchni oka) nie osiągnęła istotności statystycznej, brak informacji o istotności statystycznej różnicy w zakresie punktu końcowego stopień barwienia się CFS.

- **Krople recepturowe z CsA**

Tabela 21. Wybrane wyniki analizy skuteczności kropli recepturowych z CsA w oparciu o wyniki badania Schrell 2012^a

| Punkt końcowy | Schrell 2012 | | | | | |
|--|---|------------------|--------------|------------------|------------------|----|
| | Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim DED okres obserwacji 3 m-ce | | | | | |
| | CsA Rp, N=22 | | | Kontrola, N=29 | | |
| | Wyjściowo | Po 3 m-cach | p | Wyjściowo | Zmiana | p |
| Stopień barwienia się CFS, mediana z I-III percentyla (zakres) | 4 (2-5) | 3 (2-4) | 0,083 | 4 (1-4) | 4 (1-3) | bd |
| OSDI, mediana z I-III percentyla (zakres) | 71,4 (31,3-100) | 41,7 (27,8-87,5) | 0,035 | 62,5 (15,6-93,8) | 53,6 (35,7-89,3) | bd |

^a zdaniem analityków Agencji spośród badań dotyczących kropli recepturowych z CsA przedstawionych przez wnioskodawcę w aneksie do AKL i wykluczonych z powodów przedstawionych w rozdz. 8.21.1, w ramach AKL należy uwzględnić badanie Schrell 2012. Jako powód wykluczenia podano jedynie niewłaściwy komparator, tj. sztuczne łzy, natomiast należy zwrócić uwagę, że sztuczne łzy były stosowane w obu ramionach badania, a podobna sytuacja miała miejsce w badaniach dotyczących Ikervis. Ponadto nośnik użyty do przygotowania kropli recepturowych, tj. *oleum neutrale* może być zbliżony do nośników stosowanych w warunkach polskich.

W badaniu Schrell 2012 po 3 miesiącach stosowania kropli recepturowych z CsA zaobserwowano statystycznie istotną poprawę względem stanu wyjściowego w zakresie punktacji wg kwestionariusza OSDI (wskaźnik zaburzeń powierzchni oka), natomiast różnica w zakresie stopnia barwienia się CFS (parametr obrazujący przewlekłe uszkodzenie zapalne powierzchni oka) nie osiągnęła istotności statystycznej.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

• **Ikervis (CsA CE)**

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w badaniach dotyczących CsA CE

| Zdarzenie niepożądane, n/N (%) | | Liczba pacjentów, n (%) | | | | | | | | |
|---|--|----------------------------|---------------------------|--|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------|---|---------------|
| | | SANSIKA ^a | | | | | SICCANOVE ^b | | Analiza zbiorcza SANISKA i SICCANOVE | |
| | | CsA CE, N=154 6 m-cy | Nośnik, N=90 6 m-cy | CsA CE, N=154 12 m-cy ^c | CsA CE, N=128 6-12 m-cy | Nośnik/CsA CE, N=128 6-12 m-cy | CsA CE, N=242 | Nośnik, N=250 | CsA CE, N=396 | Nośnik, N=340 |
| Jakiegokolwiek TEAE | | 88 (57,1) | 42 (46,7) | 113 (73,4) | 54 (42,2) | 28 (35,4) | bd | bd | bd | bd |
| Jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem | | 57 (37,0) | 19 (21,1) | 70 (45,5) | 19 (14,8) | 18 (22,8) | bd | bd | 142 (35,9) | 69 (20,3) |
| Układowe TEAE ^d | | bd | bd | bd | bd | bd | 56 (23,1) | 72 (28,8) | bd | bd |
| Jakiegokolwiek TEAE dotyczące oczu | | 66 (42,9) | 27 (30,0) | 86 (55,8) | 34 (26,6) | 23 (29,1) | 103 (42,6) | 67 (26,8) | bd | bd |
| Jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem dotyczące oczu | | 57 (37,0) | 18 (20,0) | 70 (45,5) | 19 (14,8) | 18 (22,8) | 92 (38,0) | 41 (16,4) | 139 (35,1) | 60 (17,6) |
| TEAE związane z leczeniem dotyczące oczu | Podrażnienie oka | bd | 2 (2,2) | bd | 2 (1,6) | 3 (3,8) | 39 (16,1) | 6 (2,4) | 40 (10,1) | 9 (2,6) |
| | Podrażnienie w miejscu zakropienia | bd | bd | bd | bd | bd | 22 (9,1) | 4 (1,6) | 20 (5,1) | 4 (1,2) |
| | Ból w miejscu zakropienia ^e | (29,2) | (8,9) | bd | 10 (7,8) | 15 (19,0) | bd | bd | 48 (12,1) | 9 (2,6) |
| | Rumień w miejscu zakropienia | 3 (1,9) | bd | bd | bd | bd | bd | bd | 8 (2,0) | 0 (0,0) |
| | Ból oka | bd | bd | bd | 1 (0,8) | 1 (1,3) | 17 (7,0) | 7 (2,8) | 16 (4,0) | 9 (2,6) |
| | Zwiększone łzawienie | bd | bd | bd | 0,0 | 1 (1,3) | 10 (4,1) | 1 (0,4) | 9 (2,3) | 1 (0,3) |
| | Rumień powieki | bd | bd | bd | bd | bd | 9 (3,7) | 5 (2,0) | 9 (2,3) | 5 (1,5) |
| | Obrzęk powiek | 3 (1,9) | bd | bd | 1 (0,8) | 1 (1,3) | bd | bd | bd | bd |
| | Zapalenie gruczołów Meiboma | bd | bd | bd | bd | bd | 6 (2,5) | 6 (2,4) | bd | bd |
| | Przekrwienie spojówek | bd | bd | bd | 2 (1,6) | 1 (1,3) | 6 (2,5) | 3 (1,2) | 8 (2,0) | 3 (0,9) |
| | Zmniejszona ostrość wzroku | bd | 2 (2,2) | bd | bd | bd | bd | bd | 5 (1,3) | 7 (2,1) |
| | Fotofobia | bd | 3 (3,3) | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| | Świąd oka | bd | bd | bd | 2 (1,6) | 0 (0,0) | bd | bd | bd | bd |
| Gradówka | bd | bd | bd | 0,0 | 1 (1,3) | bd | bd | bd | bd | |
| Alergiczne zapalenie spojówek | bd | bd | bd | 0,0 | 1 (1,3) | bd | bd | bd | bd | |

| Zdarzenie niepożądane, n/N (%) | Liczba pacjentów, n (%) | | | | | | | | |
|---|----------------------------|---------------------------|--|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------|---|----------------------|
| | SANSIKA ^a | | | | | SICCANOVE ^b | | Analiza zbiorcza SANISKA i SICCANOVE | |
| | CsA CE, N=154 6 m-cy | Nośnik, N=90 6 m-cy | CsA CE, N=154 12 m-cy ^c | CsA CE, N=128 6-12 m-cy | Nośnik/CsA CE, N=128 6-12 m-cy | CsA CE, N=242 | Nośnik, N=250 | CsA CE, N=396 | Nośnik, N=340 |
| Jakiegolwiek poważne TEAE związane z leczeniem | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | 86 (21,7) | 35 (10,3) |
| Jakiegolwiek poważne TEAE związane z leczeniem dotyczące oczu | 0 | 1 (1,1) ^g | 0 | bd | bd | 87 (36,0) | 28 (11,2) | 86 (21,7) | 34 (10) |
| Jakiegolwiek poważne TEAE dotyczące oczu ^f | 9 (5,8) | 5 (5,6) | 11 (7,1) | 1 (0,8) | 1 (1,3) | 84 (34,7) | 40 (16,0) | bd | bd |
| Jakiegolwiek TEAE prowadzące do przerwania badania | 21 (13,6) | 9 (10,0) | 31 (20,1) | 10 (7,8) | 9 (11,4) | bd | bd | bd | bd |
| Jakiegolwiek TEAE dotyczące oczu prowadzące do przerwania badania | 18 (11,7) | 6 (6,7) | 27 (17,5) | 9 (7,0) | 7 (8,9) | 24 (9,9) | 18 (7,2) | 37 (9,3) | 20 (5,9) |
| Jakiegolwiek SAE | 6 (3,9) | 6 (6,7) | 14 (9,1) | 8 (6,3) | 2 (2,5) | bd | bd | bd | bd |
| Jakiegolwiek SAE związane z leczeniem | 0 (0,0) | 1 (1,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | bd | bd | 1 (0,3) ^h | 1 (0,3) ⁱ |
| Jakiegolwiek SAE dotyczące oczu | 0 (0,0) | 1 (1,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 0 | | |
| Zgon | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | bd | bd | bd | bd |

CsA CE: krople do oczu 0,1% cyklosporyna A – emulsja kationowa (ang. *0,1% cyclosporine A cationic emulsion*); TEAE: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); SAE: ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

^a w publikacji źródłowej do badania SANSIKA podano TEAE raportowane >1,5% pacjentów

^b w publikacji źródłowej do badania SICCANOVE podano TEAE raportowane >2% pacjentów

^c wyniki dla pacjentów, którzy w pierwszej, randomizowanej fazie badania przyjmowali CsA

^d w badaniu SICCANOVE większość układowych TEAE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i została uznana za niezwiązane z leczeniem

^e w badaniu SANSIKA ból w miejscu zakropienia w większości przypadków miał łagodne nasilenie (łagodne 16,9% vs 4,4%, umiarkowane: 8,4% vs 2,2%, poważne: 2,2% vs 2,2%);

^f w badaniu SANSIKA większość TEAE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane

^g w badaniu SICCANOVE częstość TEAE dotyczących oczu o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym była porównywalna między grupami (w publikacji źródłowej nie zamieszczono wyników źródłowych), jedyne poważne TEAE związane z leczeniem odnotowano u jednego pacjenta z grupy przyjmującej nośnik – poważne zmniejszenie ostrości wzroku

^h ubytek nabłonka rogówki

ⁱ obniżona najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali (ang. *best-corrected distance visual activity*, BCDVA)

^j odsetki podane w suplemencie do publikacji źródłowej do badania SANSIKA dotyczą jakiegolwiek poważnych TEAE dotyczących oczu, nie określono czy były to TEAE związane z leczeniem

W przypadku badań RCT odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegolwiek zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) oceniano jedynie w badaniu SANSIKA obejmującym pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka. Po 6 miesiącach obserwacji odsetek ten wyniósł 57,1% u pacjentów przyjmujących CsA CE i 46,7% u pacjentów przyjmujących nośnik, po 12 miesiącach obserwacji jakiegolwiek TEAE odnotowano u 73,4% przyjmujących CsA CE.

W przypadku punktu końcowego: jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem dotyczące oczu, wyniki badań SANSIKA (pacjenci z ciężkim zespołem suchego oka) i SICCANOVE (pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zespołem suchego oka) były zbliżone. Po 6 miesiącach obserwacji u pacjentów przyjmujących CsA CE odsetek ten wynosił odpowiednio 37% i 38%, a w przypadku pacjentów przyjmujących nośnik odpowiednio 16% i 20%. W analizie zbiorczej wyników z obu badań otrzymano zbliżone odsetki.

Według analizy zbiorczej wyników badań SANSIKA i SICCANOVE u pacjentów przyjmujących CsA CE najczęściej raportowanym TEAE związanym z leczeniem dotyczącym oczu był ból w miejscu zakropienia (12,1% vs 2,6%), podrażnienie oka (10,1% vs 2,6) i podrażnienie w miejscu zakropienia (5,1% vs 1,2%). W badaniu kohortowym oceniającym skuteczność praktyczną CsA CE w ramach francuskiego programu EAP (ATU) otrzymano nieco niższe odsetki, ale porównywalne do tych raportowanych w badaniach RCT: ból w miejscu zakropienia 10,8%, podrażnienie oka 8,2% (brak danych odnośnie podrażnienia w miejscu zakropienia).

W przypadku punktu końcowego: jakiegokolwiek poważne (ang. *severe*) TEAE związane z leczeniem dotyczące oczu, uzyskane wyniki różnią się między badaniami. W badaniu SANSIKA poważne TEAE związane z leczeniem dotyczące oczu odnotowano jedynie u jednego pacjenta (pacjent z grupy przyjmującej nośnik), natomiast w badaniu SICCANOVE u 36,0% pacjentów przyjmujących CsA CE i 11,2% przyjmujących nośnik. W analizie zbiorczej wyników z obu badań odsetki pacjentów wyniosły odpowiednio 21,7% i 10%.

W obu badaniach odnotowano jedynie pojedyncze przypadki wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events, SAEs*) dotyczących oczu. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek SAE uwzględniono jedynie w badaniu SANSIKA. Po 6 miesiącach obserwacji wyniósł on 3,9% u pacjentów przyjmujących CsA CE i 6,7% u pacjentów przyjmujących nośnik, po 12 miesiącach obserwacji jakiegokolwiek SAE odnotowano u 7,1% przyjmujących CsA CE.

W badaniu SANSIKA nie odnotowano zgonów, w badaniu SICCANOVE brak informacji odnośnie tego zdarzenia niepożądanego.

W abstrakcie konferencyjnym opisującym wyniki badania Post SANSIKA nie podano odsetków pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi, a jedynie ogólną informację, że leczenie CsA nie wiązało się z niespodziewanymi lub późnymi zdarzeniami niepożądanymi.

- **Restasis**

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniach dotyczących preparatu Restasis.

| Zdarzenie niepożądane, n/N (%) | Liczba pacjentów, n (%) | | |
|--|--------------------------------------|-------------------------|----------|
| | Sall 2000 | | |
| | Restasis, N=293 6 m-cy | Nośnik, N=292 6 m-cy | |
| Jakiegokolwiek TAEs | 74 (25,3) | 57 (19,5) | |
| Jakiegokolwiek TAE prowadzące do przerwania leczenia | 19 (6,5) | 13 (4,5) | |
| TAE dotyczące oczu | uczucie pieczenia oka | 43 (14,7) | 19 (6,5) |
| | uczucie klucia w oku | 10 (3,4) | 4 (1,4) |
| | wydzielina z oka | 9 (3,1) | 7 (2,4) |
| | uczucie obecności ciała obcego w oku | 9 (3,1) | 6 (2,1) |
| | przekrwienie spojówki | 6 (2,0) | 2 (0,7) |
| | zaburzenia widzenia | 5 (1,7) | 12 (4,1) |
| | ból oka | 3 (1,0) | 4 (1,4) |
| | infekcja oka | 0 (0,0) | 2 (0,7) |
| Jakiegokolwiek SAE | bd ^a | bd | |
| Zgon | bd | bd | |

TAEs: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*);

W badaniu Sall 2000 po 6 miesiącach obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wyniósł 25,3% u pacjentów przyjmujących Restasis i 19,5% u pacjentów przyjmujących nośnik. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym dotyczącym oczu było uczucie pieczenia oka (14,7%). W publikacji źródłowej nie podano informacji o zgonach.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- Skuteczność praktyczna - Ikervis**

Tabela 24. Skrócowa charakterystyka dodatkowych badań odnalezionych przez analityków – skuteczność praktyczna

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| French EAP (Pisella 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Santen SAS | - badanie kohortowe w ramach francuskiego early-access program (EAP) - Authorization for Temporary Use (ATU) - czas obserwacji: 12 miesięcy - pacjenci włączeni między styczniem 2014 a czerwcem 2015 Interwencja: krople do oczu 0,1% CsA CE, raz dziennie (przed snem) | <u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat z ciężkim zapaleniem rogówki związanym z DED spełniający kryteria programu ATU: - CFS wynoszące od 3 do 5 (wg modyfikowanej skali Oxford – od 0 do 5) i/lub obecność przytwierdzonych do powierzchni rogówki cząstek śluzu (tzw. filamentów) lub owrzodzeń rogówki - kliniczne potwierdzenie objawów ocznych - niepowodzenie wcześniejszego leczenia preparatami sztucznych łez <u>Kryteria wykluczenia:</u> - trwająca lub prawdopodobna infekcja oka lub okolic - nadwrażliwość na CsA lub nośnik <u>Liczba pacjentów</u> N=1212 | Odpowiedź w zakresie ciężkiego zapalenia rogówki, Odpowiedź w zakresie objawów DED |

DED – ciężki zespół suchego oka (ang. severe dry eye disease); CFS – skala stopniująca barwienie powierzchni oka (ang. Corneal Fluorescein Staining);

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności CsA CE w badaniu kohortowym EAP (ATU)

| Punkt końcowy | Okres obserwacji | Okres obserwacji, m-ce | CsA CE | | | |
|---|------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| | | | Wszyscy pacjenci, N=125 | Pacjenci nieleczeni wcześniej CsA | Wcześniejsze anionowe CsA (Restasis) | Wcześniejsze recepturowe CsA |
| Odpowiedź w zakresie ciężkiego zapalenia rogówki – odsetek pacjentów, % | wyleczenie | 1 | 5 | 5 | 5 | 0 |
| | | 3 | 7 | 8 | 6 | 0 |
| | | 6 | 10 | 9 | 12 | 0 |
| | | 12 | 11 | 10 | 13 | 0 |
| | poprawa | 1 | 47 | 53 | 36 | 50 |
| | | 3 | 48 | 56 | 39 | 62 |
| | | 6 | 46 | 45 | 46 | 56 |
| | | 12 | 42 | 45 | 40 | 50 |
| | stabilizacja | 1 | 47 | 38 | 57 | 50 |
| | | 3 | 44 | 34 | 53 | 39 |
| | | 6 | 43 | 45 | 41 | 44 |
| | | 12 | 46 | 43 | 47 | 50 |
| | pogorszenie | 1 | 3 | 5 | 2 | 0 |
| | | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| | | 6 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| | | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Odpowiedź w zakresie objawów DED - odsetek pacjentów, % | wyleczenie | 1 | 3 | 3 | 4 | 0 |
| | | 3 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| | | 6 | 3 | 3 | 4 | 0 |

| Punkt końcowy | Okres obserwacji | CsA CE | | | | | |
|---------------|--|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---|
| | | Okres obserwacji, m-ce | Wszyscy pacjenci, N=125 | Pacjenci nieleczeni wcześniej CsA | Wcześniej anionowe CsA (Restasis) | Wcześniej recepturowe CsA | |
| | poprawa | 12 | 6 | 10 | 5 | 0 | |
| | | 1 | 47 | 52 | 40 | 63 | |
| | | 3 | 53 | 60 | 44 | 85 | |
| | | 6 | 50 | 52 | 48 | 63 | |
| | | 12 | 49 | 48 | 49 | 50 | |
| | stabilizacja | 1 | 45 | 38 | 53 | 38 | |
| | | 3 | 43 | 37 | 52 | 15 | |
| | | 6 | 45 | 44 | 46 | 38 | |
| | | 12 | 45 | 43 | 46 | 50 | |
| | pogorszenie | 1 | 5 | 7 | 4 | 0 | |
| | | 3 | 2 | 2 | 3 | 0 | |
| | | 6 | 1 | 0 | 3 | 0 | |
| | | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | Całkowite ustąpienie oznak ciężkiego zapalenia rogówki, tj. czysta rogówka | CFS=0 | 1 | 5 | 5 | 5 | 0 |
| | | | 3 | 7 | 8 | 6 | 0 |
| | | | 6 | 10 | 9 | 12 | 0 |
| 12 | | | 11 | 10 | 13 | 0 | |

W badaniu kohortowym w ramach francuskiego early-access program (EAP) - Authorization for Temporary Use (ATU) w całkowitej populacji pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki związanym z DED po 1 miesiącu stosowania CsA CE odpowiedź w zakresie ciężkiego zapalenia rogówki określoną jako wyleczenie zaobserwowano u 5% pacjentów, po 6 miesiącach odsetek ten wzrósł do 10% i utrzymał się na podobnym poziomie (11%) dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Po 1 miesiącu stosowania CsA CE poprawę zaobserwowano u 45% pacjentów, a stabilizację choroby u 47% pacjentów, w kolejnych miesiącach leczenia odsetki te były porównywalne. Pogorszenie po 1 miesiącu leczenia odnotowano u 3% pacjentów, po 12 miesiącach u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano pogorszenia się choroby w zakresie oznak ciężkiego zapalenia rogówki.

Całkowite ustąpienie oznak ciężkiego zapalenia rogówki, tj. czystą rogówkę (CFS=0) po 1 miesiącu stosowania CsA CE zaobserwowano u 5% pacjentów w populacji ogólnej, po 12 miesiącach odsetek ten wzrósł do 11%. W subpopulacji pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni CsA oraz w subpopulacji pacjentów przyjmujących wcześniej anionową emulsję CsA (Restasis) odsetki były porównywalne, natomiast w subpopulacji pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali recepturowe krople CsA nie odnotowano pacjentów z całkowitym ustąpieniem oznak ciężkiego zapalenia rogówki, tj. czystą rogówkę (CFS=0).

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane w badaniu kohortowym EAP (ATU)

| Zdarzenie niepożądane, n/N (%) | | EAP (ATU) |
|--|---------------------------|----------------------|
| | | CsA CE, N=548 |
| Jakiegokolwiek TEAE | | 197 (35,9) |
| TEAE związane z leczeniem dotyczące oczu | Podrażnienie oka | 45 (8,2) |
| | Ból w miejscu zakropienia | 59 (10,8) |
| | Ból oka | 28 (5,1) |
| Jakiegokolwiek SAE | | 9 (1,6) ^a |
| Zgon | | 1 (0,2) ^b |

^a u 9 pacjentów odnotowano 20 SAEs: podrażnienie oka (3 pacjenci), ból oka (3 pacjenci), owrzodzenie rogówki/ wrzodzące zapalenie rogówki (2 pacjenci), ból w miejscu zakropienia, pogorszenie się stanu pacjenta, zaostrzenie choroby, zapalenie spojówek, zmniejszona ostrość wzroku, przekrwienie spojówek, wyciek nosa, zatokowy ból głowy, ból szczęki, wysypka/świąd, owrzodzenia skóry (każde po 1 pacjencie)

^b zgon niezwiązany z leczeniem, wystąpił z przyczyn hematologicznych u pacjenta z historią ostrej białaczki szpikowej

W badaniu kohortowym w ramach francuskiego early-access program (EAP) - Authorization for Temporary Use (ATU) w całkowitej populacji pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki związanym z DED jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u jednej trzeciej pacjentów. Najczęściej raportowanym TEAE związanym z leczeniem dotyczącym oczu był ból w miejscu zakropienia (10,8%), podrażnienie oka (8,2%) i ból oka (5,1%). Ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 1,6% pacjentów, u jednego pacjenta wystąpił zgon niezwiązany z leczeniem.

• **Długoterminowa ocena bezpieczeństwa kropli do oczu z CsA (Restasis)**

Celem retrospektywnego badania Straub 2016 była ocena długoterminowych wyników leczenia pacjentów ciężkim zapaleniem rogówki związanym z DED (N=26), którzy w początkowej 6-miesięcznej fazie indukcji przyjmowali krople do oczu z CsA 0,05% (Restasis), a następnie w trakcie 10-letniego okresu obserwacji stosowali powyższe krople doraźnie, w razie potrzeby. Mediana czasu leczenia wyniosła 23 miesiące (zakres 7-51 m-cy). Większość pacjentów stanowiły kobiety (96,2%), 84,6% pacjentów miało Zespół Sjögrena.

W trakcie 10-letniego okresu obserwacji miejscowe działania niepożądane odnotowano u 15% pacjentów: u 10% pacjentów wystąpiło uczucie pieczenia w trakcie wkraplania leku, u 3% pacjentów – uczucie klucia w trakcie wkraplania leku, a u 2% pacjentów zaczerwienienie oczu o wkropleniu leku. W publikacji źródłowej brak informacji o innych działaniach niepożądanych. Generalnie leczenie kroplami do oczu z CsA 0,05% było dobrze tolerowane, ze stosunkowo niewielką liczbą pacjentów zgłaszających skutki uboczne. Autorzy publikacji źródłowej zwracają jednak uwagę, że zespół Sjögrena obecny u 84,6% pacjentów może być związany z neuropatią nerwu trójdzielnego, odpowiedzialną za zmniejszenie czucia w rogówce i spojówce, co może tłumaczyć niski odsetek działań niepożądanych odnotowanych w badaniu.

4.2.2.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

ChPL Ikervis

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W pięciu badaniach klinicznych obejmujących 532 pacjentów otrzymujących produkt IKERVIS oraz 398 pacjentów otrzymujących podłoże produktu IKERVIS (grupa kontrolna), produkt IKERVIS podawany był przynajmniej raz na dobę do obu oczu 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.

Większość działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych z użyciem produktu IKERVIS dotyczyła oka i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) należy ból w miejscu podania. Często występującymi (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) działaniami niepożdanymi są: rumień powieki, nasilone łzawienie, przekrwienie oczu, nieostre widzenie, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, podrażnienie w miejscu podania, rumień w miejscu podania, łzawienie w miejscu podania. Natomiast niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występuje: obrzęk spojówek, zaburzenia wydzielania łez, wydzielina z oka, świąd oka, podrażnienie spojówek, uczucie obecności ciała obcego w oczach, obecność złogów w oku, zapalenie rogówki, zapalenie brzegów powiek, dekompensacja rogówki, gradówka, zmiany naciekowe rogówki, blizny rogówki, świąd powiek, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, reakcja w miejscu podania, dyskomfort w miejscu podania, świąd w miejscu podania, uczucie obecności ciała obcego w miejscu podania.

Na stronach FDA, EMA, oraz URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Ikervis lub innych kropli do oczu zawierających cyklosporynę (wyszukiwanie wykonano dnia 1.12.2017).

4.3. **Komentarz Agencji**

W ocenie analizy klinicznej należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie (zgodne ze wskazaniem refundacyjnym) to leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. Przedmiotem oceny jest zatem nie tyle skuteczność leczenia zespołu suchego oka (DED), co skuteczność leczenia ciężkiego zapalenia rogówki związanego z DED i w ocenie skuteczności preparatu Ikervis należy skupić się na punktach końcowych oceniających stan rogówki.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących Ikervis (CsA CE) z wybranymi komparatorami, tj. preparatem Restasis, recepturowymi kroplami z CsA i kortykosteroidami w postaci kropli do oczu, a także niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na brak badań ze wspólnym komparatorem (Restasis), bądź ze względu na zbyt duże rozbieżności w charakterystyce populacji, czasie trwania badań i stosowanym komparatorze (krople recepturowe z CsA, kortykosteroidy w postaci kropli do oczu). Możliwe byłoby jedynie zestawienie wyników. Na jego podstawie nie można co prawda wnioskować o tym, czy którakolwiek z interwencji jest skuteczniejsza niż pozostałe, jednakże zestawienie wyników pozwala choć w przybliżeniu oszacować wielkość efektu zdrowotnego ocenianej interwencji w kontekście technologii alternatywnych.

Należy zwrócić uwagę, że w analizie wnioskodawcy zestawienie wyników wykonano jedynie z jednym z trzech wybranych komparatorów, tj. preparatem Restasis. Badania dotyczące preparatu Restasis obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, tj. pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka, stąd zestawienie możliwe było tylko dla tej populacji. Brak jest natomiast jakiegokolwiek zestawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z kroplami recepturowymi z CsA oraz kortykosteroidami w postaci kropli do oczu. Ponadto opis wyników badań dotyczących tych dwóch technologii opcjonalnych przedstawiono w sposób niejednorodny i niepełny, utrudniający wykonanie jakiegokolwiek ich zestawienia.

O ile argumenty dotyczące nieuwzględnienia wyników badań ze względu na zbyt duże różnice w populacji, czy też czas trwania badań wydają się zasadne, a w przypadku kropli recepturowych z CsA znacznym utrudnieniem jest również zmienność ich składu, zarówno pod względem stężenia CsA jak i zastosowanego nośnika, to argument związany z nieuwzględnieniem badań ze względu na niewłaściwy komparator, tj. komparator inny niż nośnik, zdaniem analityków Agencji zasadny nie jest. Uwzględnienie jedynie badań porównujących dany preparat z nośnikiem mogłoby mieć znaczenie tylko wtedy, gdyby umożliwiało wykonanie porównania pośredniego, co w tym przypadku było niemożliwe ze względu na różnice w nośnikach w poszczególnych preparatach.

Wykonane w analizie wnioskodawcy zestawienie wyników badań dotyczących preparatu Ikervis i badań dotyczących preparatu Restasis ograniczono do zestawienia wyników dotyczących przewagi każdego z preparatów nad jego nośnikiem. Nośniki te różnią się między sobą na tyle (Ikervis – emulsja kationowa, Restasis - emulsja anionowa), że wnioskowanie o zbliżonej skuteczności Ikervis i Restasis u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka jedynie w oparciu o to, że „w badaniach obu leków wykazano znamienne przewagę leku nad nośnikiem pod względem wpływu na regenerację nabłonka rogówki” (AKL s. 15) jest obarczone dużą niepewnością. Wydaje się, że większą wartość w tym przypadku miałyby zestawienie zmian względem stanu wyjściowego u pacjentów przyjmujących Ikervis i u pacjentów przyjmujących Restasis. W obu przypadkach u pacjentów następowała poprawa względem stanu wyjściowego. Podobnie przy ocenie bezpieczeństwa więcej do analizy wniosłoby zestawienie odsetków pacjentów doświadczających danych zdarzeń niepożądanych niż informacja o tym, czy w grupie przyjmującej lek było one częstsze niż w grupie przyjmującej nośnik. Tym bardziej, że te odsetki znacznie różnią się między sobą. W analizie zbiorczej badań SANSIKA i SICCANOVE zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 35,9% przyjmujących Ikervis (w grupie nośnika u 20,3%), w badaniu Sall 2000 natomiast u 25,3% u pacjentów przyjmujących Restasis (w grupie nośnika u 19,5%). Z tym, że dane te dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana, tj. pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dwóch badań RCT oceniających skuteczność preparatu Ikervis, określanego tam skrótem CsA CE u pacjentów z zespołem suchego oka: SANSIKA i SICCANOVE. W obu badaniach komparator dla Ikervis stanowił sam nośnik zastosowany w formule tych kropli. Ocenianemu wskazaniu odpowiada populacja z badania SANSIKA, którą stanowili pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki związanym z zespołem suchego oka, określanym w badaniu także jako ciężki zespół suchego oka. Badanie SICCANOVE obejmowało szerszą populację pacjentów, tj. z umiarkowanym lub ciężkim DED, jednak w analizie post-hoc dla części punktów końcowych wyodrębniono wyniki dla subpopulacji pacjentów z ciężkim DED. W niniejszym raporcie zdecydowano się przedstawić również wyniki badania Post-SANSIKA, będącego fazą otwartą badania SANSIKA, dostępne w formie abstraktu konferencyjnego oraz przedstawione w ChPL Ikervis.

W badaniu SANSIKA pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów z odpowiedzią CFS-OSDI. Ten złożony punkt końcowy, oprócz stanu rogówki ocenianego przy pomocy oceny stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS), uwzględnia także ocenę objawów dyskomfortu ocznego i ich wpływu na funkcje związane z widzeniem przy pomocy kwestionariusza OSDI. Należy zwrócić uwagę, że przy zdefiniowaniu odpowiedzi CFS-OSDI jako poprawy ≥ 2 stopnie dla CFS i $\geq 30\%$ dla OSDI w badaniu SANSIKA u pacjentów z ciężkim DED nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów między grupą przyjmującą CsA CE a grupą przyjmującą nośnik, a różnice numeryczne były stosunkowo niewielkie (28,6% vs 23,1%). Tymczasem w analizie post-hoc wykonanej w badaniu SICCANOVE dla subpopulacji z ciężkim DED odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie CsA CE był 4,5 razy wyższy niż w grupie przyjmującej nośnik (32,6% vs 7,1%, $p=0,003$). W badaniu SANSIKA różnica w odsetku pacjentów osiągnęła istotność statystyczną dopiero dla

odpowiedź CFS-OSDI ocenianą wg ostrzejszych kryteriów pod względem poprawy CFS, tj. definiowanej jako poprawa ≥ 3 stopnie dla CFS i $\geq 30\%$ dla OSDI (18,8% vs 7,8%, $p=0,016$). Biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, wg której poprawa CFS o 3 stopnie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, a poprawa o co najmniej 30% dla OSDI stanowi minimalną różnicę odczuwalną przez chorego, ten złożony punkt końcowy wydaje się być ważny w kontekście oceny skuteczności ocenianej interwencji.

Rozbieżność między badaniami występuje również w przypadku wyników dla prostego punktu końcowego odnoszącego się tylko do stanu rogówki – odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako poprawa ≥ 2 stopnie dla CFS. W badaniu SANSIKA nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic CsA CE vs nośnik, natomiast w obu grupach odsetek pacjentów z tak definiowaną odpowiedzią był wysoki - stanowił ponad połowę pacjentów w grupie CsA CE i blisko połowę pacjentów w grupie przyjmującej nośnik. Tymczasem analiza post-hoc badania SICCANOVE w subpopulacji pacjentów z ciężkim DED dla tego punktu końcowego wykazała 2-krotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie CsA CE (44,2% vs 19,1%, $p=0,011$). Należy przy tym zwrócić uwagę na znaczne różnice między badaniami w odsetku pacjentów z grupy nośnika, którzy uzyskali poprawę ≥ 2 stopnie dla CFS (SANSIKA – blisko połowa pacjentów, SICCANOVE – jedna piąta pacjentów), gdyż najprawdopodobniej to właśnie ta różnica przyczynia się do rozbieżności między badaniami pod względem uzyskania statystycznie istotnej różnicy CsA CE vs nośnik. Być może wynika ona z pewnych różnic w charakterystyce pacjentów między badaniami SANSIKA a SICCANOVE, jednakże jest to niemożliwe do zweryfikowania, jako że w badaniu podano charakterystykę jedynie populacji ogólnej. Brak charakterystyki subpopulacji z ciężkim DED, tj. wyjściowym CFS=4.

W badaniu SANSIKA dopiero dla odpowiedzi CFS ocenianej wg ostrzejszych kryteriów pod względem poprawy CFS - uzyskanie CFS ≤ 1 , zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść CsA CE, w grupie tej odsetek pacjentów, którzy uzyskali CFS ≤ 1 był 2,5 raza wyższy niż w grupie przyjmującej nośnik (35,6 vs 14,5, $p=0,001$). Powyższe wyniki zdają się sugerować, że sam nośnik do pewnego stopnia jest skuteczny w poprawie stanu rogówki, a różnice w odsetku pacjentów na korzyść CsA widoczne są dopiero przy zaostrzeniu kryteriów oceny odpowiedzi do uzyskania u pacjentów stanu rogówki zbliżonego do fizjologicznego, za jaki można uznać stan przy CFS ≤ 1 . Należy jednak zwrócić uwagę, że uzyskanie czystej rogówki bez żadnych zmian patologicznych (CFS=0) miało miejsce jedynie u kilku procent pacjentów w obu porównywanych grupach, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Mimo, że przy rozpatrywaniu odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie uwzględniającą ocenę stanu rogówki wyniki badań nie są jednoznaczne, to w obu badaniach różnice na korzyść CsA CE widoczne są przy uwzględnieniu punktu końcowego stopień barwienia się CFS oraz punktu końcowego redukcja ekspresji HLA-DR na komórkach nabłonka spojówki (biomarker stanu zapalnego na powierzchni oka). W przypadku barwienia zielenią lizaminy jedynie w badaniu SICCANOVE uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść CsA CE.

Zaobserwowane różnice w poprawie stanu rogówki między CsA CE a nośnikiem nie przekładają się na różnice w jakości życia pacjentów. Porównywalną istotną klinicznie poprawę jakości życia obserwowano w obu grupach pacjentów przy ocenie wg kwestionariuszy: NEI-VFQ-25, OSDI i VAS, co jest kolejnym argumentem przemawiającym za tym, że sam nośnik także wykazuje pewną skuteczność. Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższe kwestionariusze nie są instrumentami dedykowanymi ocenie jakości życia w grupie pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki, a jedynie narzędziami oceniającymi dyskomfort oczny (OSDI i VAS) bądź jakość życia przy obniżonej ostrości wzroku (NEI-VFQ-25) u pacjentów ze schorzeniami okulistycznymi, w tym u pacjentów z zespołem suchego oka.

W badaniu Post-SANSIKA obejmującym pacjentów biorących wcześniej udział w badaniu SANSIKA, u których po 6 lub 12 m-cach leczenia CsA CE nastąpiła poprawa CFS (zmiana CFS=4 na CFS ≤ 2) wykazano, że po upływie 24 m-cy od momentu zaprzestania leczenia CsA CE u 61,3% pacjentów nie doszło do nawrotu objawów ocenianego na podstawie oceny CFS. Dłuższy czas do nawrotu objawów odnotowano u pacjentów, którzy wcześniej byli dłużej leczeni CsA CE (12 m-cy vs 6 m-cy): 7,4 m-ca vs 5,8 m-ca. Należy jednak zwrócić uwagę, że jako brak nawrotu objawów uznano stan rogówki CFS < 4 , zatem ten punkt końcowy należałoby raczej określić jako brak ciężkiego uszkodzenia rogówki na podstawie oceny CFS. W badaniu brak informacji o odsetku pacjentów z czystą rogówką, a stan rogówki CFS=1 utrzymywał się średnio tylko przez 6,6 tyg./rok: 8,5 tyg./rok u pacjentów leczonych wcześniej przez 12 m-cy, 2,0 tyg./rok u pacjentów leczonych wcześniej przez 6 m-cy.

Podsumowując wyniki badań eksperymentalnych porównujących CsA CE z nośnikiem, oceniana interwencja wydaje się poprawiać stan rogówki w większym stopniu niż nośnik, choć należy zwrócić uwagę, że sam nośnik również wykazuje pewną skuteczność. Biorąc jednak pod uwagę, że nośnik nie jest komercyjnie dostępny w formie odrębnego preparatu, jego potencjalna skuteczność przemawia na korzyść produktu leczniczego Ikervis. Nośnik stanowi bowiem, obok cyklosporyny, integralną część produktu leczniczego Ikervis. Zdaniem eksperta klinicznego dzięki właściwościom nośnika zastosowanego w Ikervisie „cyklosporyna utrzymuje się dłużej w postaci filmu łzowego na powierzchni oka, co zwiększa jej biodostępność”.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku niektórych punktów końcowych wyniki badań SANSIKA i SICCANOVE znacznie różnią się między sobą, co utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Korzystny wpływ CsA CE na stan rogówki utrzymuje się przez pewien czas od zaprzestania leczenia, który zdaje się zależeć od czasu trwania tego leczenia, jednakże utrzymujący się efekt to głównie brak ciężkiego uszkodzenia rogówki, zmiany patologiczne o mniejszym nasileniu nawracają w ciągu kilku-kilkunastu tygodni od zaprzestania leczenia.

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej CsA CE, pochodzące z badania kohortowego przeprowadzonego w ramach francuskiego early-access program (EAP) - Authorization for Temporary Use (ATU), wskazują że o ile wyleczenie ciężkiego zapalenia rogówki następuje u 5-11% pacjentów w zależności od czasu trwania terapii (1-12 m-cy), to poprawa obserwowana jest u blisko połowy pacjentów. Wyniki te są zbliżone z wynikami badań eksperymentalnych dotyczących odsetka pacjentów z odpowiedzią CFS ≥ 2 stopnie. W badaniu kohortowym całkowite ustąpienie oznak ciężkiego zapalenia rogówki, tj. czystą rogówkę (CFS=0) po 6 miesiącach stosowania CsA CE zaobserwowano u 10% pacjentów w populacji ogólnej, co jest odsetkiem nieco wyższym niż w badaniach eksperymentalnych, ale porównywalnym. W przypadku badania kohortowego zastanawiające jest natomiast nieuzyskanie czystej rogówki (CFS=0) w trakcie 12 miesięcznego leczenia CsA CE u pacjentów wcześniej leczonych recepturowymi kroplami z CsA. Wiarygodność tego wyniku zmniejsza mała liczebność grupy (od kilku do kilkunastu pacjentów w zależności od okresu follow-up), niemniej jednak wydaje się, że dalszych badań wymaga wpływ wcześniejszej terapii na wynik leczenia CsA CE.

Bezpieczeństwo CsA CE wydaje się być akceptowalne, choć w badaniu SANSIKA zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) po 12 miesiącach terapii odnotowano u blisko trzech czwartych pacjentów, a przerwanie leczenia z powodu TEAE nastąpiło u 20%. Niemniej jednak odnotowano jedynie pojedyncze przypadki wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events, SAEs*) dotyczących oczu. W badaniach SANSIKA i SICCANOVE najczęściej raportowanym TEAE związanym z leczeniem dotyczącym oczu, występującym u ok. 10% pacjentów był ból w miejscu zakropienia i podrażnienie oka. Podobnie w badaniu kohortowym EAP (ATU).

Wątpliwości budzi natomiast rozbieżność między wynikami badań SANSIKA i SICCANOVE w odsetku pacjentów, u których odnotowano jakiegokolwiek poważne (ang. *severe*) TEAE związane z leczeniem dotyczącym oczu. W badaniu SANSIKA odnotowane zostały tylko u jednego pacjenta (pacjent z grupy przyjmującej nośnik), natomiast w badaniu SICCANOVE u 36,0% pacjentów przyjmujących CsA CE i 11,2% przyjmujących nośnik. Może to wynikać z różnic w podejściu badaczy do tego, które poważne TEAE dotyczące oczu należy uznać za związane z leczeniem. Niemniej jednak w badaniu SANSIKA odsetek pacjentów, u których odnotowano poważne TEAE dotyczące oczu także był znacznie niższy niż raportowany w badaniu SICCANOVE (odpowiednio 5,8% vs 34,7% w grupie przyjmującej CsA). W badaniu kohortowym brak informacji o jakiegokolwiek poważnych TEAE związanych z leczeniem dotyczącym oczu.

W badaniu SANSIKA odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) po 6 miesiącach obserwacji wyniósł 57,1% u pacjentów przyjmujących CsA CE i 46,7% u pacjentów przyjmujących nośnik, po 12 miesiącach obserwacji jakiegokolwiek TEAE odnotowano u 73,4% przyjmujących CsA CE. W badaniu kohortowym oceniającym skuteczność praktyczną CsA CE w ramach francuskiego programu EAP (ATU), odsetek ten był znacznie niższy i wyniósł 35,9% dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Wynika to prawdopodobnie z różnicy w metodyce badań, w badaniu kohortowym zdarzenia niepożądane sprawozdawane były tylko w czasie wizyt kontrolnych, mających miejsce po 1, 3, 6 i 12 miesiącu leczenia, z czego może wynikać mniejsza sprawozdawczość TEAE niż w badaniu RCT. Ponadto w przypadku badania kohortowego jest możliwe, że pacjenci jako TEAE zgłaszali tylko TEAE związane z leczeniem, które to w badaniu RCT miało miejsce u 37,0% i 45,5% odpowiednio po 6 i 12 m-cach leczenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Ikervis w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA), analiza konsekwencji kosztów (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z recepturowymi kroplami do oczu zawierającymi cyklosporynę i produktem leczniczym Restasis (CMA) oraz GKS (CCA).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 14,31 miesiąca.

Dyskontowanie

Przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model został przygotowany w postaci skróty programu MS Excel. Porównanie leku Ikervis z komparatorami wykonano za pomocą modelu opracowanego de novo.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących Ikervis (CsA CE) z wybranymi komparatorami, tj. preparatem Restasis, recepturowymi kroplami z CsA i kortykosteroidami w postaci kropli do oczu, a także niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na brak badań ze wspólnym komparatorem (Restasis), bądź ze względu zbyt duże rozbieżności w charakterystyce populacji, czasie trwania badań i stosowanym komparatorze (krople recepturowe z CsA, kortykosteroidy w postaci kropli do oczu).

W AKL wnioskodawcy zestawienie wyników wykonano jedynie z jednym z trzech wybranych komparatorów, tj. preparatem Restasis. Badania dotyczące preparatu Restasis obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, tj. pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka, stąd zestawienie możliwe było tylko dla tej populacji. Brak jest natomiast jakiegokolwiek zestawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z kroplami recepturowymi z CsA oraz kortykosteroidami w postaci kropli do oczu.

Ww. zestawienie wyników badań dotyczących preparatu Ikervis i badań dotyczących preparaty Restasis ograniczono do zestawienia wyników dotyczących przewagi każdego z preparatów nad jego nośnikiem. Nośniki te różnią się między sobą na tyle (Ikervis – emulsja kationowa, Restasis - emulsja anionowa), że wnioskowanie o zbliżonej skuteczności Ikervis i Restasis u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka jest obciążone dużą niepewnością. W analizie zbiorczej badań SANSIKA i SICCANOVE zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 35,9% przyjmujących Ikervis (w grupie nośnika u 20,3%), w badaniu Sall

2000 natomiast u 25,3% u pacjentów przyjmujących Restasis (w grupie nośnika u 19,5%), przy czym dane te dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana, tj. pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka. Ograniczenia analizy klinicznej opisano w Rozdz. 4 niniejszej AWA.

Ostatecznie w analizie ekonomicznej przyjęto porównywalną skuteczność Ikervisu z lekiem Restasis oraz kroplami recepturowymi. Ze względu na inną charakterystykę działania cyklosporyny oraz GKS oraz brak możliwości porównania wyników dla tych leków w AKL, w analizie ekonomicznej wnioskodawca przedstawił jedynie analizę kosztów-konsekwencji dla tego komparatora.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne w postaci kosztów leków: Ikervis, recepturowe krople do oczu z cyklosporyną, Restasis oraz GKS. W analizie przyjęto, że koszty: kwalifikacji do leczenia, monitorowania leczenia są nieróżniące, z uwagi na założenie jednakowej skuteczności porównywanych interwencji.

Koszty leków

Cenę hurtową produktu leczniczego Ikervis obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Santen Oy S.A.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji (lek miałby być wydawany pacjentom z odpłatnością ryczałtową, w ramach nowej grupy limitowej).

Tabela 27. Koszty preparatu Ikervis (cyklosporyna 1 mg/ml)

| Opakowanie | CZN [zł] | UCZ [zł] | CH [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO | WDN [zł] | WDŚ [zł] |
|-------------------|----------|----------|---------|---------|----------|----|----------|----------|
| Bez RSS | | | | | | | | |
| Ikervis (30 szt.) | | | | | | | | |
| Z RSS | | | | | | | | |
| Ikervis (30 szt.) | | | | | | | | |

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Koszt kropli recepturowych zawierających cyklosporynę został oszacowany w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone przez wnioskodawcę. W pierwszym etapie poproszono dwóch ekspertów klinicznych (lekarzy okulistów) o wystawienie przykładowej recepty na krople z cyklosporyną. W drugim etapie o koszt przygotowania przepisanych przez lekarzy kropli zapytano w 3 aptekach na terenie kraju. Oszacowany na podstawie tych informacji średni koszt leku recepturowego wyniósł 55,96 zł za opakowanie (szczegóły przeprowadzonych oszacowań: AE wnioskodawcy, s. 26). Lek nie jest refundowany przez NFZ – koszt pokrywany jest przez pacjenta.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od MZ, lek Restasis nie jest refundowany przez NFZ od listopada 2016 roku, a przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie leku Ikervis z lekiem Restasis należy *traktować jako wariant teoretyczny, który odzwierciedla skłonność płatnika do finansowania terapii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo*. Jako lek niezarejestrowany na terenie UE Restasis nie posiada kodu EAN, w związku z czym w komunikatach DGL NFZ o wartości refundacji w poszczególnych latach, wykorzystywano kod przedmiotu handlu (ang. Global Trade Item Number, GTIN) – zgodnie z Krajową Bazą Produktów Ochrony Zdrowia zarejestrowane są dwa opakowania: 30 sztuk o nr GTIN 03002391633000 oraz 60 sztuk o nr GTIN 00300239163607. W komunikatach DGL za lata 2012-2016 wyszukiwano wymienionych powyżej numerów GTIN (lub nr do nich zbliżonych, np. nie posiadających „0” lub „00” na początku bądź na końcu) – były one wykorzystywane przez NFZ do 2014 roku (od 2015 roku podawana jest całkowita wartość refundacji produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego, bez podziału na poszczególne preparaty). Przyjęty w analizie koszt komparatora oszacowano na podstawie komunikatu DGL NFZ o wartości refundacji w okresie styczeń-grudzień 2014. Wyniósł on 809,08 zł i stanowi średnią ważoną cen produktu leczniczego Restasis.

Koszt terapii GKS w postaci kropli do oczu oszacowano na podstawie dawkowania i czasu stosowania w badaniach klinicznych oraz cen poszczególnych preparatów zamieszczonych w Indeksie mp.pl lub Bazie Leków mp.pl. Oszacowany przez wnioskodawcę koszt 4-tygodniowej terapii wynosi 90,71 zł, natomiast koszt 8-tygodniowej terapii wynosi 166,45 zł (szczegóły przeprowadzonych oszacowań: AE wnioskodawcy, s. 61, 79). Żaden z leków nie jest refundowany przez NFZ, zatem również w przypadku stosowania GKS w postaci kropli do oczu, koszt w całości pokrywany jest przez pacjenta.

Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ ws. wymagań minimalnych w AE wnioskodawcy przedstawiono wskaźniki CUR w związku z nieprzedstawieniem w AKL badań RCT dowodzących przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem. Do ich obliczenia wykorzystano wartości użyteczności uzyskane w badaniu SANSIKA.

Tabela 28. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej

| Stan zdrowotny lub zdarzenie | Odsetek pacjentów | Wartość |
|--|-------------------|---------|
| Odpowiedź na leczenie | 28,6% | 0,74 |
| Brak odpowiedzi na leczenie | 71,4% | 0,66 |
| Średnia użyteczność stanu zdrowia podczas leczenia | | 0,683 |

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CMA

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ i wspólna)

| Parametr | Wyniki bez RSS | | | Wyniki z RSS | | |
|---|----------------|-----------|-----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------------------|
| | Ikervis | Restasis | Krople recepturowe z cyklosporyną | Ikervis | Restasis | Krople recepturowe z cyklosporyną |
| Perspektywa NFZ | | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | ████████ | 23 120,93 | ████████ | ████████ | 23 120,93 | ████████ |
| Koszt inkrementalny [zł] Ikervis vs. komparator | - | ████████ | ████████ | - | ████████ | ████████ |
| Perspektywa wspólna | | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | ████████ | 23 212,37 | ████████ | ████████ | 23 212,37 | ████████ |
| Koszt inkrementalny [zł] Ikervis vs. komparator | - | ████████ | ████████ | - | ████████ | ████████ |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Ikervis zamiast leku Restasis jest ██████████, natomiast stosowanie leku Ikervis zamiast kropli recepturowych zawierających cyklosporynę jest ██████████. W analizie wnioskodawcy założono brak różnic w zakresie skuteczności i profilu bezpieczeństwa między ocenianą interwencją, a komparatorami. Oszacowany koszt inkrementalny wyniósł z perspektywy płatnika ██████████ zł bez uwzględnienia RSS i ██████████ zł z uwzględnieniem RSS w porównaniu z produktem leczniczym Restasis oraz ██████████ zł bez RSS i ██████████ zł z RSS w porównaniu z kroplami recepturowymi w horyzoncie czasowym wynoszącym 14,31 miesiąca.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad komparatorem, AE wnioskodawcy zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej oraz opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną i opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość. Wyniki obliczeń wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – CUR (perspektywa NFZ i wspólna)

| Parametr | Wyniki bez RSS | | | Wyniki z RSS | | |
|----------------------------|----------------|-----------|-----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------------------|
| | Ikervis | Restasis | Krople recepturowe z cyklosporyną | Ikervis | Restasis | Krople recepturowe z cyklosporyną |
| Perspektywa NFZ | | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | ████████ | 23 120,93 | 0,00 | ████████ | 23 120,93 | 0,00 |
| QALY | 0,813 | | | | | |
| CUR [zł/QALY] | ████████ | 28 422,71 | 0,00 | ████████ | 28 422,71 | 0,00 |
| Perspektywa wspólna | | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | ████████ | 23 212,37 | 799,60 | ████████ | 23 212,37 | 799,60 |
| QALY | 0,813 | | | | | |
| CUR [zł/QALY] | ████████ | 28 535,12 | 982,95 | ████████ | 28 535,12 | 982,95 |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt uzyskania jednego QALY przy zastosowaniu leczenia produktem leczniczym Ikervis wynosi ██████████ zł bez RSS i ██████████ zł z RSS i jest ██████████ niż w przypadku leczenia preparatem Restasis.

CCA

Analizę konsekwencji kosztów opracowano w oparciu o 5 randomizowanych badań, w których oceniano zastosowanie kortykosteroidów w leczeniu ZSO. Do analizy włączono badania: Kheirkhah 2015 (loteprendol), Pflugfelder 2004 (loteprendol), Sheppard 2014 (fluorometolon), Avunduk 2003 (fluorometolon) oraz Pinto-Fraga 2016 (fluorometolon). W zestawieniu konsekwencji zdrowotnych uwzględniono:

- stopień barwienia się rogówki fluoresceiną,
- stopień barwienia się rogówki i spojówki zielenią lizaminy,
- wynik testu wydzielania łez Schirmer'a (mm),
- czas przzerwiania filmu łzowego (sekundy),
- wynik kwestionariusza OSDI,
- nasilenie dyskomfortu ocznego w skali VAS,
- odpowiedź na leczenie w ocenie badacza,
- zużycie preparatów sztucznych łez,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo.

W związku z rozbudowanym porównaniem konsekwencji zdrowotnych produktu Ikervis i GKS, analitycy Agencji odstępili od szczegółowego przedstawienia wyników (szczegółowe zestawienie konsekwencji zdrowotnych stosowania Ikervis oraz GKS w leczeniu ZSO: AE wnioskodawcy, s. 72-78).

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów stosowania produktu leczniczego Ikervis oraz GKS w leczeniu ZSO. Należy przy tym wskazać, że wykorzystywane obecnie GKS również nie są refundowane przez NFZ.

Tabela 31. Zestawienie kosztów stosowania produktu leczniczego Ikervis oraz GKS w leczeniu ZSO

| Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa wspólna | | | |
|---------------------|---------------------|--------|--------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| Ikervis | | GKS | | Ikervis | | GKS | |
| Bez RSS | Z RSS | 4 tyg. | 8 tyg. | Bez RSS | Z RSS | 4 tyg. | 8 tyg. |
| ██████ ^a | ██████ ^a | 0,00 | 0,00 | ██████ ^a | ██████ ^a | 90,71 ^b | 166,45 ^b |

^a czas trwania leczenia: 14,31 mies.

^b średni koszt terapii GKS

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem refundowanego komparatora, **nie są spełnione okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji**. Nie istnieje również cena progowa z perspektywy NFZ.

Cena progowa w tym przypadku możliwa jest do wyznaczenia jedynie z perspektywy wspólnej. Oszacowana względem kropli recepturowych z cyklosporyną wynosi ██████ zł, natomiast względem produktu leczniczego Restasis wynosi ██████ zł.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

CMA

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmiany następujących parametrów modelu: cena komparatora (Restasis), czas terapii, wartości użyteczności, dyskontowanie oraz metoda szacowania kosztów leków. Wartości parametrów uwzględnionych w AW zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości

| Sc. | Parametr | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości |
|-----|-----------------------|--|--|
| 1 | Wartości użyteczności | odpowiedź na leczenie: 0,74 brak odpowiedzi na leczenie: 0,66 | odpowiedź na leczenie: 0,78 brak odpowiedzi na leczenie: 0,72 |
| 2 | Czas terapii | 14,31 miesiąca | 3,6 miesiąca (109 dni) |
| 3 | | | 23 miesiące |
| 4 | Cena komparatora | 809,08 zł | Minimalna: 675,08 zł |
| 5 | | | Maksymalna: 1 475,36 zł |
| 6 | Dyskontowanie | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych |
| 7 | Koszty leków | W oparciu o rzeczywiste zużycie leków | W oparciu o pełne opakowania |

Największy wpływ na zmianę kosztu inkrementalnego dla porównania Ikervis vs Restasis ma wykorzystanie w analizie maksymalnej ceny komparatora oraz wydłużenie czasu trwania terapii do 23 miesięcy – w tych scenariuszach oszczędności inkrementalne ██████ kolejno o ok. ██████ (w obu perspektywach i obu wariantach) do ok. ██████ zł i ok. ██████ zł. Natomiast dla porównania Ikervis vs CsA Rp (AW przeprowadzona w perspektywie wspólnej) największy wpływ na zmianę wielkości kosztów inkrementalnych ma zmiana długości terapii: po skróceniu czasu trwania leczenia do 3,6 mies. koszty inkrementalne ██████, a po wydłużeniu czasu trwania leczenia do 23 miesięcy ██████ (w obu wariantach).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | NIE | W związku z brakiem badań porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (dla porównania z produktem leczniczym Restasis oraz recepturowymi kroplami do oczu zawierającymi cyklosporynę) oraz analizę konsekwencji kosztów (dla porównania z GKS). |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | - |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | ? | Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie pozwoliły na porównanie skuteczności technologii wnioskowanej z wybranymi komparatorami (szczegóły: rozdz. 4 AWA). |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Na podstawie badań SANSIKA i Post-SANSIKA przyjęto horyzont czasowy wynoszący 14,31 miesiąca. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | - |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową analizę deterministyczną, w której testowano łącznie 7 scenariuszy. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

1. Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu Ikervis w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nad preparatem Restasis oraz lekiem recepturowym, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, uwzględniając w niej jedynie koszty różnicujące. Jako

koszty różnicujące zdefiniowano jedynie koszty zakupu leków, uznając, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich oraz stosowaniu preparatów zgodnie z ChPL.

2. *W analizie ilorazu kosztu i efektu w ramach oszacowania efektu przyjęto te same dane kliniczne (na podstawie badania SANSIKA) dla leków Ikervis i Restasis. Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy preparatem Ikervis i preparatem Restasis, jest założeniem upraszczającym, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów. Zgodnie z sugestią analityków AOTMiT takie same dane kliniczne przyjęto również dla leku recepturowego, pomimo wymienionych powyżej wątpliwości autorów analiz HTA.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

1. Według informacji uzyskanych z MZ produkt leczniczy Restasis przestał być refundowany w ramach importu docelowego w listopadzie 2016 roku, w związku z dostępnością w obrocie na terytorium RP preparatu Ikervis. Potwierdzają to również dane MZ, dotyczące liczby składanych wniosków oraz liczby wydanych zgód na sprowadzenie z za granicę oraz refundację, które wskazują, że w 2017 roku (stan na dzień 30.11.2017) złożono łącznie 11 wniosków o import docelowy produktu leczniczego Restasis, z czego 7 wniosków dotyczyło importu i refundacji we wskazaniu zespół suchego oka, w tym w przebiegu zespołu Sjögrena. Minister Zdrowia wydał łącznie 10 zgód na import produktu leczniczego Restasis, przy czym wszystkie wnioski o refundację spotkały się z decyzją odmowną. Zatem przeprowadzanie analizy z perspektywy NFZ, w której naliczany jest koszt preparatu Restasis po stronie płatnika publicznego jest nieprawidłowe. W opinii wnioskodawcy stanowi natomiast (...) *wariant teoretyczny, który odzwierciedla skłonność płatnika do finansowania terapii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo*. W związku z powyższym, analitycy Agencji postanowili przedstawić wariant, w którym lek Restasis nie generuje kosztów po stronie płatnika publicznego (szczegół: rozdz. 5.3.4).
2. W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszt rzeczywiście zużytego leku, natomiast analitycy Agencji w piśmie z dn. 30.11.2017 (znak: OT.4330.2.2017.AKP.4) zwrócili uwagę, że koszt powinien obejmować całe opakowania produktu leczniczego Ikervis.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

Ograniczeniem analizy jest niepewność co do kosztu terapii preparatem Restasis, niepewność ta została zaadresowana w analizie wrażliwości.

Komentarz analityka Agencji:

Oszacowana przez wnioskodawcę cena opakowania produktu leczniczego Restasis jest zbliżona do ceny oszacowanej przez analityków Agencji w oparciu o dane dotyczące liczby sprowadzonych i zrefundowanych opakowań w latach 2012-2017, przekazane przez MZ.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach nie wskazuje, czy w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono ocenę spójności wewnętrznej i zewnętrznej. Za element walidacji wewnętrznej modelu można uznać przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Przeprowadzono również przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, jednak nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ i wspólna) przy uwzględnieniu braku refundacji produktu leczniczego Restasis

| Parametr | Wyniki bez RSS | | | Wyniki z RSS | | |
|---|----------------|-----------|-----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------------------|
| | Ikervis | Restasis | Krople recepturowe z cyklosporyną | Ikervis | Restasis | Krople recepturowe z cyklosporyną |
| Perspektywa NFZ | | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 0,00 | | | 0,00 | |
| Koszt inkrementalny [zł] Ikervis vs. komparator | - | | | - | | |
| Perspektywa wspólna | | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 23 212,37 | | | 23 212,37 | |
| Koszt inkrementalny [zł] Ikervis vs. komparator | - | | | - | | |

Założenie analityków Agencji, zgodnie z którym koszt leku Restasis nie jest naliczany w perspektywie NFZ w związku z obecnym brakiem jego refundacji, zmienia wnioskowanie analizy. Koszt inkrementalny dla porównania Ikervis vs. Restasis wynosi [redacted] zł i jest taki sam jak dla porównania Ikervis vs. CsA Rp.

Powyższe założenie wpływa także na zmianę wnioskowania płynącego z porównania wartości CUR dla poszczególnych technologii, oszacowanych w związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad komparatorem. Z perspektywy NFZ koszt uzyskania 1 QALY przy zastosowaniu Ikervisu wynosi ok [redacted] zł, zarówno z jak i bez RSS, natomiast dla komparatorów, w związku z brakiem ich refundacji przez NFZ, CUR z perspektywy płatnika publicznego wynosi 0 zł.

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej – CUR (perspektywa NFZ i wspólna)

| Parametr | Wyniki bez RSS | | | Wyniki z RSS | | |
|----------------------------|----------------|-----------|-----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------------------|
| | Ikervis | Restasis | Krople recepturowe z cyklosporyną | Ikervis | Restasis | Krople recepturowe z cyklosporyną |
| Perspektywa NFZ | | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| QALY | 0,813 | | | | | |
| CUR [zł/QALY] | | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | 0,00 |
| Perspektywa wspólna | | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | | 23 212,37 | 799,60 | | 23 212,37 | 799,60 |
| QALY | 0,813 | | | | | |
| CUR [zł/QALY] | | 28 535,12 | 982,95 | | 28 535,12 | 982,95 |

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując Ikervis z produktem leczniczym Restasis oraz recepturowymi kroplami do oczu zawierającymi cyklosporynę, przy wykorzystaniu CMA, a także z GKS przy wykorzystaniu CCA. Wykorzystane techniki analityczne zostały uznane przez analityków za właściwe. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (CMA) stosowanie produktu leczniczego Ikervis w miejsce produktu leczniczego Restasis jest tak samo skuteczne i [redacted] zarówno z perspektywy wspólnej, jak i perspektywy płatnika

publicznego – koszt inkrementalny wynosi ok. [redacted] zł w obu analizowanych perspektywach zarówno z jak i bez RSS. Natomiast stosowanie produktu Ikervis zamiast kropli recepturowych zawierających cyklosporynę jest tak samo skuteczne ale [redacted] w obu analizowanych perspektywach – koszt inkrementalny wynosi ok. [redacted] zł w perspektywie NFZ oraz ok. [redacted] zł w perspektywie wspólnej zarówno z jak i bez RSS. Jednak zgodnie z informacjami uzyskanymi z Ministerstwa Zdrowia produkt leczniczy Restasis nie jest refundowany od listopada 2016 roku, co potwierdzają również dane otrzymane z MZ – wskazują, że w 2017 roku (stan na dzień 30.11.2017) złożono łącznie 11 wniosków o import docelowy produktu leczniczego Restasis, w tym 7 wniosków o import i refundację we wskazaniu zespół suchego oka w tym w przebiegu zespołu Sjogrena. Minister Zdrowia wydał łącznie 10 zgód na import produktu leczniczego Restasis, przy czym wnioski o refundację spotkały się z odmową. W związku z powyższym przeprowadzanie analizy z perspektywy NFZ, w której po stronie płatnika publicznego naliczany jest koszt preparatu Restasis, w opinii analityków Agencji jest nieprawidłowe. Zdaniem wnioskodawcy stanowi natomiast (...) *wariant teoretyczny, który odzwierciedla skłonność płatnika do finansowania terapii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo*. Analitycy zdecydowali zatem o przeprowadzeniu dodatkowych oszacowań – założenie, zgodnie z którym koszt leku Restasis nie jest naliczany w perspektywie NFZ w związku z obecnym brakiem jego refundacji, zmienia wnioskowanie analizy. Koszt inkrementalny dla porównania Ikervis vs. Restasis jest taki sam jak dla porównania Ikervis vs. CsA Rp i wynosi ok. [redacted] zł. Należy przy tym wskazać, że w związku z brakiem obecnie refundowanego komparatora, CMA zawsze będzie wskazywać na wyższe koszty inkrementalne ocenianej technologii.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest oszacowanie konsekwencji finansowych NFZ wprowadzenia refundacji kropli do oczu z cyklosporyną (Ikervis, 1 mg/ml) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka (ZSO), u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2018-2019).

Populacja

Dorośli pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Zakłada brak leków refundowanych w ciężkim zespole suchego oka. Ikervis jest stosowany u 250 pacjentów², pozostali chorzy stosują krople do oczu z glikokortykosteroidami (GKS krople) oraz krople recepturowe z cyklosporyną. Wszystkie koszty leków ponosi pacjent.

Scenariusz nowy

Zakłada refundację produktu leczniczego Ikervis w ramach listy aptecznej (lek dostępny w aptece na receptę do zastrzeżonego stosowania - RpZ).

Analiza scenariuszy skrajnych

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono także analizę scenariuszy skrajnych, minimalnego i maksymalnego, czyli generujących największe i najmniejsze wydatki z punktu widzenia płatnika publicznego zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej.

Analiza wrażliwości

Oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej tj. długości terapii ZSO przy użyciu cyklosporyny.

RSS

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, polegający na

² Założenie na podstawie danych sprzedażowych wnioskodawcy

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Prognozowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych z sześciu państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwecja oraz Wielka Brytania) pochodzących z badania *Clegg 2006*. Dla każdego państwa określono chorobowość ciężkiego ZSO (iloczyn ogólnej chorobowości ZSO oraz udziału pacjentów z ciężkim ZSO w ogólnej puli pacjentów z ZSO w danym państwie). Następnie dla każdego z oszacowań chorobowości ciężkiego ZSO, przy wykorzystaniu informacji GUS o stanie ludności Polski, policzono potencjalną docelową liczbę pacjentów z ciężkim ZSO w Polsce. Oszacowania populacji docelowej mieściły się w zakresie od 1153 pacjentów (dane dotyczące Szwecji) do 4574 pacjentów (dane dotyczące Niemiec) – uzyskane skrajne wartości wykorzystano w scenariuszu minimalnym i maksymalnym. Natomiast w scenariuszu podstawowym docelową liczbę pacjentów przyjęto na poziomie średniej arytmetycznej z sześciu oszacowań tj. 2415 chorych, szczegóły oszacowań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Oszacowanie liczby pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka (ZSO) w Polsce, na podstawie badania *Clegg 2006* w analizie wnioskodawcy

| Państwo | Chorobowość ZSO | Udział pacjentów z danym stopniem zaawansowania ZSO | | | Oszacowanie chorobowości ciężkiego ZSO* | Oszacowanie liczby pacjentów z ciężkim ZSO w Polsce** |
|-----------------|-----------------|---|-------------|------------|---|---|
| | | Łagodny | Umiarkowany | Ciężki | | |
| Francja | 0,03% | 35% | 47% | 18% | 0,0054% | 2076 |
| Niemcy | 0,07% | 60% | 24% | 17% | 0,0119% | 4574 |
| Włochy | 0,03% | 41% | 35% | 24% | 0,0072% | 2767 |
| Hiszpania | 0,03% | 37% | 40% | 18% | 0,0054% | 2076 |
| Szwecja | 0,02% | 39% | 46% | 15% | 0,0030% | 1153 |
| Wielka Brytania | 0,04% | 46% | 41% | 12% | 0,0048% | 1845 |
| Średnio | 0,04% | 43% | 39% | 17% | 0,0063% | 2415 |

* oszacowano jako iloczyn chorobowości ZSO w danym państwie oraz udziału pacjentów z danym stopniem zaawansowania ZSO.

** przy założeniu ludności Polski na poziomie 38 437 000 (za GUS, Rocznik Demograficzny 2016, stan na 31.12.2015).

W analizie wnioskodawcy założono, że populacja docelowa wskazana we wniosku jest tożsama z populacją obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, co argumentowano faktem, że wnioskodawca ubiega się o refundację produktu leczniczego Ikervis we wskazaniu tożsamym ze wskazaniem rejestracyjnym tj. w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.

Z kolei w odniesieniu do wielkości populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej założono, że w kolejnych latach refundacji produkt leczniczy Ikervis stosowany będzie u 59% oraz 100% populacji docelowej, tj. odpowiednio u 1423 oraz 2415 osób.

Koszty

W AWB uwzględniono koszty wnioskowanego leku Ikervis oraz koszty opcjonalnych, technologii lekowych tj. recepturowe krople z cyklosporyną i kortykosteroidy w kroplach do oczu.

Koszt wnioskowanego leku

Cenę hurtową produktu leczniczego Ikervis obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Santen OY) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji (lek miałby być wydawany pacjentom za ryczałtową odpłatnością, kwalifikuje się do nowej grupy limitowej).

Tabela 37. Koszty preparatu Ikervis (cyklosporyna)

| Opakowanie | CZN [zł] | UCZ [zł] | CH [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO | WDN [zł] | WDS [zł] |
|---------------------|----------|----------|---------|---------|----------|----|----------|----------|
| Ikervis 0,3 mg x 30 | | | | | | | | |

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Koszt wnioskowanej technologii w scenariuszu istniejącym tzn. bez refundacji, zgodnie z danymi wnioskodawcy (cena Ikervis w aptekach), wynosi [] za opakowanie.

Koszty leku recepturowego

Średni koszt leku recepturowego oszacowano na 55,96 zł za opakowanie wystarczające na 30 dni terapii. Kalkulacji dokonano na podstawie badania ankietowego wśród okulistów w celu określenia składu kropli z cyklosporyną oraz wśród farmaceutów w celu wyceny przygotowania leku (szczegóły opisano w rozdz. 2.5.1 i 2.7.3 AWB wnioskodawcy).

Koszty kortykosteroidów w kroplach

Średni koszt kortykosteroidów w kroplach do oczu ustalono na podstawie cen leków w bazie indeks mp.pl oraz liczby zużytych opakowań preparatu (z uwagi na krótką przydatność leku do użycia po otwarciu szacowanie kosztów w oparciu o liczbę zużytych ml byłoby niezasadne). Złożono ponadto, że jedna kropla preparatu ma objętość 50 µm, a leczenie trwa średnio 6 tygodni. Zestawienie kosztów znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 38. Koszty kortykosteroidów w kroplach

| Lek | Perspektywa wspólna | Perspektywa NFZ |
|--|---------------------|-----------------|
| Dexafree | 247,41 zł | 0,00 zł |
| Dexamethason 0,1% WZF | 66,36 zł | |
| Flarex | 115,96 zł | |
| Flucon | 117,20 zł | |
| Lotemax 0,5% | 95,97 zł | |
| Średni koszt terapii kortykosteroidami | 128,58 zł | |

Długość leczenia

W publikacjach (badania SANSIKA i post-SANSIKA) nie podano średniego czasu trwania leczenia, więc kalkulacji założeń dokonano uwzględniając przepływ pacjentów w badaniach.

W analizie wnioskodawcy, w scenariuszu podstawowym uwzględniono czas leczenia produktem leczniczym Ikervis na poziomie 12 miesięcy. Założenie przyjęto bazując na danych z badania SANSIKA, gdzie grupa 154 chorych miała być docelowo leczona preparatem Ikervis przez rok.

Na potrzeby jednokierunkowej analizy wrażliwość określono trzy alternatywne czasy terapii cyklosporyną. Przyjęto całkowity średni czas leczenia produktem leczniczym Ikervis w czasie trzyletniej obserwacji na poziomie 14,31 mies. Oszacowania dokonano na podstawie danych z badań SANSIKA i post-SANSIKA. Kolejne warianty ustalono na poziomie 3,6 mies. oraz 23 mies. Oszacowanie minimalne oparto na podstawie raportu z badania *GfK Bridgehead 2013*, w którym zawarto opinie 124 okulistów z czterech państw europejskich wyspecjalizowanych w leczeniu ZSO, przyjmujących pacjentów zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. Natomiast oszacowanie maksymalne pochodzi z badania Straub 2016, gdzie okres 23 mies. stanowił medianę czasu leczenia z 10 -letniej obserwacji chorych.

Udziały w rynku

Udziały wnioskowanej technologii medycznej w rynku leków określono na podstawie założenia o stopniowym, liniowym wzroście liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Ikervis. Przyjęto, że w pierwszym roku refundacji leczonych będzie 59% (1423 chorych) pacjentów z populacji docelowej, natomiast w drugim roku 100% (2415 chorych).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok |
|--|--|--------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | Min: 1 153 Prawd: 2 415 Max: 4 574 | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 250 | |

| Populacja | I rok | II rok |
|--|-------|--------|
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | 1 423 | 2 415 |

Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, uzyskanymi dla perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ikervis spowoduje [] [] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego przy uwzględnieniu RSS. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | Perspektywa NFZ (z RSS) | |
|------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [] | [] | [] | [] |
| Koszty pozostałe | [] | [] | [] | [] |
| Koszty sumaryczne | [] | [] | [] | [] |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [] | [] | [] | [] |
| Koszty pozostałe | [] | [] | [] | [] |
| Koszty sumaryczne | [] | [] | [] | [] |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [] | [] | [] | [] |
| Koszty pozostałe | [] | [] | [] | [] |
| Koszty sumaryczne | [] | [] | [] | [] |

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, uzyskanymi dla perspektywy wspólnej, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ikervis spowoduje [] [] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego przy uwzględnieniu RSS. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa wspólna

| Kategoria kosztów | Perspektywa wspólna (bez RSS) | | Perspektywa wspólna (z RSS) | |
|-------------------------------|-------------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [] | [] | [] | [] |
| Koszty pozostałe ^a | [] | [] | [] | [] |
| Koszty sumaryczne | [] | [] | [] | [] |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [] | [] | [] | [] |
| Koszty pozostałe ^a | [] | [] | [] | [] |
| Koszty sumaryczne | [] | [] | [] | [] |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [] | [] | [] | [] |
| Koszty pozostałe ^a | [] | [] | [] | [] |

| Kategoria kosztów | Perspektywa wspólna (bez RSS) | | Perspektywa wspólna (z RSS) | |
|-------------------|-------------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Koszty sumaryczne | | | | |

^a Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami + koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Przedłożono odpowiednie wyjaśnienie w uzupełnieniach minimalnych. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | NIE | Za niewystarczający należy uznać opis założeń dotyczących przyjęcia że wnioskowaną technologię medyczną zastosuje, w pierwszym roku refundacji, średnio 59% pacjentów z populacji docelowej, natomiast w drugim roku 100%. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | ? | W BIA jako komparatory uwzględnione zostały krople recepturowe z CsA oraz GKS w postaci kropli do oczu. Pominięto natomiast Restasis (uwzględniony w AKL i AE). Podejście to jest zasadne ze względu na fakt, że Restasis zgodnie z danymi MZ i opinią eksperta klinicznego stosowany jest u znikomego odsetka pacjentów. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | ? | Na podstawie dostępnych danych niemożliwe jest jednoznaczne i wiarygodne określenie wielkości sprzedaży leku (dane NFZ przedstawiono w rodz. 3.3. AWA). |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | NIE | Dane z wniosku wskazują na niższą wielkość dostaw niż zapotrzebowanie wynikające z przyjętej wielkości populacji docelowej (uwzględniając populację pacjentów stosujących Ikervis w scenariuszu nowym). |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Rozdział 3.1.2.3 |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Rozdział 3.1.2.3 |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W celu weryfikacji prawidłowości przyjętego w pierwotnej wersji komparatora (Restasis), Agencja zwróciła się do MZ z prośbą o przedstawienie informacji dotyczących importu docelowego produktu Restasis. Z przedstawionych danych wynika, że koszt pojedynczego opakowania Restasis (w przeliczaniu na opakowanie 30 fiolek) wynosił od 621,96 zł do 1013,33 zł, przy czym w 2017 roku preparat nie był już refundowany. Zgodnie z informacjami uzyskanymi z MZ, lek Restasis nie jest finansowany ze środków publicznych od listopada 2016 r.

Tabela 43. Dane MZ dotyczące importu docelowego produktu Restasis

| Rok | Liczba wniosków na ID/liczba zgód MZ na sprowadzenie | Zgody/odmowy* | Liczba unikalnych PESELI we wnioskach | Liczba zrefundowanych opakowań | Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]** | Koszt pojedynczego opakowania Restasis [zł netto]** |
|------|--|---------------|---------------------------------------|--------------------------------|--|---|
| 2012 | 48/37 | 33/0 | 23 | 78 | 60 330 | 621,96 |
| 2013 | 91/75 | 63/0 | 49 | 157 | 129 600 | 696,77 |
| 2014 | 96/78 | 64/0 | 51 | 174 | 166 650 | 775,12 |
| 2015 | 109/90 | 83/0 | 63 | 199 | 273 600 | 1 013,33 |
| 2016 | 93/88 | 69/6 | 57 | 170 | 258 500 | 926,52 |
| 2017 | 11/10 | 0/7 | 7 | 0 | 0 | - |

* różne wskazania, w tym ZSO

** średnia hurtowa cena sprzedaży leku w danym okresie

Zgodnie z powyższym uwzględnienie w analizie jako refundowanego komparatora produktu leczniczego Restasis byłoby niezasadne. Do technologii nier refundowanych i aktualnie stosowanych należą leki recepturowe zawierające cyklosporynę przygotowywane w aptece oraz GKS w postaci kropli do oczu na co wskazał ekspert kliniczny, co wnioskodawca uwzględnił w uzupełnieniach minimalnych.

Wnioskodawca w ramach ograniczeń analizy wskazał na brak specyficznych danych epidemiologicznych pochodzących z terenu Polski. W związku z tym populację docelową oszacowano w oparciu o dostępne dane z innych państw europejskich tj. publikacji *Clegg 2006* (dane z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii).

Wątpliwości analityków budzi również założenie w modelu elektronicznym, że w wariancie podstawowym czas terapii cyklosporyną wynosi 12 mies. Dane wejściowe do modelu wiążą się z niepewnością oszacowań, gdyż w badaniach nie podano średniego czasu leczenia chorych. W opinii analityków nie wyjaśniono dostatecznie powodów uwzględnienia w modelu AWB okresu 12 miesięcy, podczas gdy w ramach analizy ekonomicznej w wariancie podstawowym uwzględniono skalkulowany średni czas trwania leczenia, zgodny z trzyletnią obserwacją z badań SANSKIA i Post-SANSIKA (14,31 mies.). AE i AWB są więc niespójne pod względem tego parametru.

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie jest schorzeniem przewlekłym (wskazują na to również zapisy ChPL, gdzie zaleca się ocenę odpowiedzi na leczenie co pół roku: „*odpowiedź na leczenie należy ponownie oceniać co najmniej co 6 miesięcy*”). Wobec tego w analizie wrażliwości bardziej wiarygodne będą warianty podstawowy i maksymalny założeń, nie zaś minimalny, gdzie przyjęto czas leczenia przez niespełna 4 miesiące.

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyczerpującego uzasadnienia dotyczącego przejmowania rynku przez produkt leczniczy Ikervis na poziomie 59% w I roku oraz 100% w II roku refundacji. Wobec niepewności założeń rynkowych należy mieć na uwadze, że bezpośrednio wiążące się z tym kalkulacje populacji docelowej również mają ograniczoną wiarygodność. Niemniej jest to podejście konserwatywne.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza scenariuszy skrajnych

Analiza bez RSS

Scenariusz minimalny zakłada [redacted], w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz minimalny zakłada [redacted] w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz maksymalny zakłada [redacted] w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz maksymalny zakłada [redacted] w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Analiza z RSS

Scenariusz minimalny zakłada [redacted] w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz minimalny zakłada [redacted] w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz maksymalny zakłada [redacted] w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz maksymalny zakłada [redacted] w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Analiza wrażliwości

W AW testowano trzy warianty czasu leczenia: 3,6 m-ca, 14,31 m-ca oraz 23 m-ce. Założenia opisano w rozdz. 6.1.2 Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości dla alternatywnych czasów leczenia preparatem Ikervis – perspektywa NFZ.

| Wariant | I rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy | II rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy |
|--------------------------|------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Wariant bez RSS | | | | |
| Sc. Podstawowy (12 m-cy) | [redacted] | | [redacted] | |
| 3,6 miesiąca | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 14,31 miesiąca | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 23 miesiące | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Wariant z RSS | | | | |
| Sc. podstawowy | [redacted] | | [redacted] | |
| 3,6 miesiąca | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 14,31 miesiąca | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 23 miesiące | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości dla alternatywnych czasów leczenia preparatem Ikervis – perspektywa wspólna.

| Wariant | I rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy | II rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy |
|--------------------------|------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Wariant bez RSS | | | | |
| Sc. Podstawowy (12 m-cy) | [redacted] | | [redacted] | |
| 3,6 miesiąca | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 14,31 miesiąca | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 23 miesiące | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Wariant z RSS | | | | |
| Sc. podstawowy | [redacted] | | [redacted] | |
| 3,6 miesiąca | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 14,31 miesiąca | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 23 miesiące | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Największy wpływ na wyniki jednokierunkowej AW mają skrajne założenia dotyczące najdłuższego i najkrótszego okresu leczenia preparatem Ikervis. Zmiana kosztów inkrementalnych w perspektywie NFZ odpowiednio: o ok. [redacted] oraz o ok. [redacted] w stosunku do stanu podstawowego. Należy jednak podkreślić, że z uwagi na charakter przewlekły choroby, założenie o najkrótszym czasie trwania leczenia na poziomie 3,6 m-ca jest najmniej

prawdopodobne. Z perspektywy pacjenta w każdym wariantcie wystąpią oszczędności, z uwagi na brak refundowanej technologii w scenariuszu istniejącym. Szczegółowe zestawienie dla analizy wrażliwości znajduje się w rozdziale 3.5 AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenie związane z przyjęciem parametru *Czas terapii cyklosporyną (miesiące)*. W modelu elektronicznym AWB przyjęto ww. parametr na poziomie 12 miesięcy, natomiast w AE przyjmowano wartość zgodną z obserwacją z badań SANSKIA i Post-SANSIKA wynoszącą 14,31 mies. Z uwagi jednak na fakt, że niepewny parametr został przetestowany w analizie wrażliwości, nie było konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych Agencji (wyniki znajdują się w rozdziale 6.3.2 AWA).

6.4. Komentarz Agencji

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Ikervis dojdzie do wydatków płatnika publicznego oraz wydatków świadczeniobiorcy (ze względu na to, że przyjęte komparatory nie są obecnie refundowane). Koszty płatnika w wariantcie z RSS w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Jednocześnie koszty pacjenta w przypadku refundacji Ikervisu będą niższe, tj. koszt dla pacjenta 30 dniowej terapii wnioskowanym lekiem wynosi 3,20, podczas gdy średni koszt 30 dniowej terapii lekiem recepturowym oszacowany przez wnioskodawcę wynosi 56 zł.

Analitycy Agencji mieli wątpliwości co do pierwotnie przyjętego w analizach komparatora tj. produktu leczniczego Restasis. Jak potwierdziły dane uzyskane od MZ, lek Restasis nie jest finansowany ze środków publicznych od listopada 2016 r. W uzupełnieniach minimalnych, zgodnie z prośbą Agencji wnioskodawca zaktualizował AWB o następujące komparatory: leki recepturowe zawierające cyklosporynę przygotowywane w aptece oraz GKS w postaci kropli do oczu. Stanowią one powszechną i aktualnie stosowaną praktykę kliniczną wg opinii eksperta klinicznego.

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań dotyczących czasu leczenia cyklosporyną. W publikacjach do badań SANSIKA i Post-SANSIKA nie określono średniego czasu trwania terapii wśród pacjentów leczonych produktem Ikervis. W wariantcie podstawowym AWB przyjęto czas na poziomie 12 m-cy, podczas gdy w analizie ekonomicznej założona wartość tego parametru wynosiła 14,31 mies. Alternatywne czasy terapii testowano jednak w ramach analizy wrażliwości. Wyniki dla wariantu czasu leczenia spójnego z założeniem przyjętym w AE wykazały w stosunku do wariantu podstawowego wydatków płatnika publicznego wynosi wówczas odpowiednio W analizowanym wskazaniu ograniczona jest także możliwość wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej ze względu na wąskie wskazanie z wniosku refundacyjnego (w odpowiadającym problemowi zdrowotnemu kodzie ICD-10 zawiera się kilka schorzeń), oraz brak adekwatnych danych epidemiologicznych (oszacowań dokonano w oparciu o dostępne dane z innych państw europejskich).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem cyklosporyny ze środków publicznych stanowić będzie objęcie refundacją odpowiedników obecnie refundowanego preparatu oryginalnego, zawierającego substancję czynną adalimumab (Humira).

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (2 lata). Poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 46. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

| Rok refundacji | | | |
|---|--|--|--|
| Analiza z uwzględnieniem RSS dla produktu Ikervis | | | |
| 1. rok | | | |
| 2. rok | | | |
| Analiza bez uwzględnienia RSS dla produktu Ikervis | | | |
| 1. rok | | | |
| 2. rok | | | |

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Ikervis (cyklosporyna) w 2-letnim horyzoncie czasowym będą niższe niż oszczędności związane z wprowadzeniem do refundacji preparatów biopodobnych dla leku adalimumab (Humira). Prognozowana w AR różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem dodatkowym wynikającym z refundacji preparatu Ikervis znajduje się w zakresie [redacted]

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Ikervis (cyklosporyna) w ramach refundacji aptecznej, w opinii analityków Agencji są możliwe do wprowadzenia (tj. istnieje możliwość, że odpowiedniki adalimumabu trafią do refundacji). Termin wygaśnięcia ochrony patentowej w UE dla tej substancji upływa w 2018 roku³, a zgodnie z AR wnioskodawcy w *rejestrze produktów leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* zidentyfikowano 5 produktów leczniczych z rejestracją centralną, będących odpowiednikami produktu Humira: Amgevita, Cyltezo, Hyrimoz, Imraldi, Solymbic.

³ <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biologicals-patent-expiries> dostęp 08.09.2018

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ikervis (cyklosporyna) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka 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/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.08.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Ikervis. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej technologii w analizowanej populacji chorych. Cyklosporyna w kroplach jest zalecana, pomimo niewielkich korzyści płynących z jej zastosowania (HAS). Wskazano jednak na efektywność kosztową preparatu Ikervis (NICE) oraz brak alternatywnych technologii (SMC). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ikervis (cyklosporyna)

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|---|---|
| HAS 2015 | Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, które nie uległo poprawie mimo stosowania preparatów sztucznych łez. | <p>Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia ocenianego preparatu do wykazu leków refundowanych we wskazaniu: leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, które nie uległo poprawie mimo stosowania preparatów sztucznych łez (proponowana refundacja 15%).</p> <p>Po niepowodzeniu substytutów łez, stosuje się ki ka opcji terapeutycznych (w zależności od ciężkości i etiologii schorzenia oraz indywidualnej charakterystyki pacjenta), w szczególności są to: leki przeciwzapalne, w tym cyklosporyna, tetracykliny, zatyczki do punktów łzowych, okulary z wilgotną komorą, autologiczne krople z surowicy krwi pacjenta itp.</p> <p>W rekomendacji podkreślono niewielką faktyczną korzyść ze stosowania produktu leczniczego Ikervis 1 mg/ml w analizowanej populacji. Wskazano na brak odpowiednich danych klinicznych, a także na niepewność co do bezpieczeństwa leku (w szczególności ze względu na obecność w kroplach chlorku cetalkonium).</p> |
| NICE 2015 | Leczenie zespołu suchego oka utrzymującego się pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. | <p>Cyklosporyna jest zalecana jako możliwa opcja terapeutyczna w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo leczenia substytutami łez.</p> <p>Komitet, w oparciu o przedstawioną analizę minimalizacji kosztów, uznał że preparat Ikervis ma racjonalny koszt w porównaniu do innych dostępnych recepturowych preparatów zawierających cyklosporynę.</p> <p>Uznano, że Ikervis był opłacalnym kosztowo wykorzystaniem zasobów NHS w leczeniu zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, które nie uległo poprawie mimo stosowania preparatów sztucznych łez.</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|---|--|
| SMC 2015 | Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, które nie uległo poprawie mimo stosowania preparatów sztucznych łez. | <p>SMC zaakceptowało stosowanie produktu leczniczego Ikervis, krople do oczu z cyklosporyną 1 mg/ml (0,1%) w ramach NHS.</p> <p>W stanowisku podsumowano, że krople do oczu zawierające cyklosporynę, w porównaniu z samym nośnikiem, poprawiały obiektywne objawy (<i>ang. signs</i>, objawy przedmiotowe) uszkodzenia powierzchni rogówki. Nie wiązały się natomiast z poprawą objawów/symptomów (<i>ang. symptoms</i>, objawy podmiotowe) odczuwanych przez pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki związanym z zespołem suchego oka.</p> <p>Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono dla porównania: cyklosporyna+ sztuczne łzy vs sztuczne łzy. ICER wyniósł ok. 19 tys. £/QALY.</p> <p>W informacjach dodatkowych wskazano na brak komparatora. Krople z cyklosporyną mogą być stosowane oprócz substytutów łez i kropli nawilżających. Recepturowe preparaty do oczu z cyklosporyną są stosowane w praktyce klinicznej.</p> |

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | 100% | Bez ograniczeń | Nie |
| Belgia | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Bułgaria | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Chorwacja | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Cypr | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Czechy | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Dania | 100% | Refundacja indywidualna | Nie |
| Estonia | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Finlandia | 100% | Bez ograniczeń | Nie |
| Francja | 15% | Bez ograniczeń | Nie |
| Grecja | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Hiszpania | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Holandia | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Irlandia | 100% | Bez ograniczeń | Nie |
| Islandia | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Liechtenstein | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Litwa | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Luksemburg | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Łotwa | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Malta | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Niemcy | 100% | Bez ograniczeń | Nie |
| Norwegia | 100% | Bez ograniczeń | Nie |
| Portugalia | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Rumunia | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowacja | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Słowenia | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży | Brak sprzedaży |
| Szwajcaria | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Szwecja | 100% | Bez ograniczeń | Nie |
| Węgry | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Wielka Brytania | 100% | Bez ograniczeń | Nie |
| Włochy | Brak refundacji | Nie dotyczy | Nie dotyczy |

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 09.08.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ikervis jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.10.2017 r., znak PLR.4600.832.2017.5.IS (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ikervis (cyclosporinum), krople do oczu, emulsja, 1 mg/ml, 30 szt., kod EAN: 4987084303585

Wnioskowane wskazanie refundacyjne Ikervis jest analogiczne do wskazania refundacyjnego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Ikervis (cyklosporyna) refundacją będzie on dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy odpłatności ryczałtowej w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Suche oko to wieloczynnikowa choroba powierzchni ocznej, charakteryzująca się utratą homeostazy filmu łzowego, której towarzyszą objawy oczne, w których niestabilność filmu łzowego i hiperosmolarność, zapalenie i uszkodzenie powierzchni oka oraz zaburzenia neurosensoryczne odgrywają rolę etiologiczną. Zespół suchego oka jest najczęstszym spośród immunologicznie zależnych/modyfikowanych schorzeń powierzchni oka o charakterze przewlekłym i zapalnym implikującym zaburzenie stabilności i integralności filmu łzowego. Jest schorzeniem długoterminowym, którego częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. Dwie podstawowe formy ZSO to postać związana z nadmiernym odparowywaniem filmu łzowego oraz postać związana z zaburzeniami/niedostatecznym wydzielaniem warstwy wodnej. Częstość występowania ZSO na świecie szacuje się (w zależności od badanej populacji) na 5,5% do 57,1%, natomiast w polskiej populacji na 10-18%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Ikervis (cyklosporyna 1 mg/ml) we wnioskowanym wskazaniu wskazał produkt leczniczy Restasis (cyklosporyna 0,5 mg/ml), leki recepturowe – cyklosporyna w kroplach do oczu, steroidy w kroplach do oczu.

Preparat Restasis, zgodnie z informacjami otrzymanymi od MZ nie jest obecnie refundowany. W 2017 roku (stan na 30 listopada 2017 r.) MZ wydało 10 zgód na jego sprowadzenie w ramach importu docelowego (brak zgód na refundację). Równocześnie ekspert kliniczny Agencji oszacował, że preparat ten może stosować ok. 1% pacjentów. W stanowisku eksperckim otrzymanym przez Agencję jako komparatory wskazane zostały ponadto krople do oczu z cyklosporyną przygotowywane jako lek recepturowy (wg eksperta aktualnie stosowane przez 19% pacjentów) oraz kortykosteroidy stosowane do oczu (wg eksperta aktualnie stosowane przez 80% pacjentów). Komparatory te zostały uwzględnione przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania dotyczące Ikervis:

- dwa pierwotne badania z randomizacją porównujące preparat Ikervis (krople do oczu 0,1% CsA CE stosowane raz dziennie) z nośnikiem znajdującym się w kroplach: badania SANSIKA (Leonardi 2016) i SICCANOVE (Baudouin 2017a),
- otwarte badanie pierwotne SANSIKA OLE (Baudouin 2017b) przedstawiające wyniki badania SANSIKA po zakończeniu fazy otwartej,
- otwarte badanie pierwotne Post-SANSIKA obejmujące pacjentów biorących wcześniej udział w badaniu SANSIKA (Leonardi 2017 abstrakt konferencyjny).

Ponadto włączono badania dotyczące preparatu Restasis:

- dwa pierwotne badania z randomizacją porównujące preparat Restasis (krople do oczu 0,05% CsA stosowane 2 razy dziennie) z nośnikiem znajdującym się w kroplach: Sall 2000 i Stevenson 2000.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Ikervis z wybranymi komparatorami. Nie odnaleziono także badań dotyczących leków recepturowych zawierających cyklosporynę ani badań dotyczących steroidów w kroplach do oczu spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Przeprowadzenie porównania pośredniego preparatu Ikervis z preparatem Restasis było niemożliwe ze względu na brak wspólnego komparatora (w preparatach stosowane są odmienne nośniki).

W ramach niniejszej analizy zdecydowano się dodatkowo opisać wyniki badania kohortowego przeprowadzonego w ramach francuskiego early-access program (EAP) - Authorization for Temporary Use (ATU) przedstawione w publikacji Pisella 2018.

W badaniu SANSIKA pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów z odpowiedzią CFS-OSDI. Ten złożony punkt końcowy, oprócz stanu rogówki ocenianego przy pomocy oceny stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS), uwzględnia także ocenę objawów dyskomfortu ocznego i ich wpływu na funkcje związane z widzeniem przy pomocy kwestionariusza OSDI. W przypadku odpowiedzi CFS-OSDI zdefiniowanej jako poprawa ≥ 2 stopnie dla CFS i $\geq 30\%$ dla OSDI w badaniu SANIKA u pacjentów z ciężkim DED nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów między grupą przyjmującą CsA CE a grupą przyjmującą nośnik (28,6% vs 23,1%). Natomiast analizie post-hoc wykonanej w badaniu SICCANOVE dla subpopulacji z ciężkim DED odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie CsA CE był 4,5 razy wyższy niż w grupie przyjmującej nośnik, a różnica osiągnęła statystyczną (32,6% vs 7,1%, $p=0,003$).

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej preparatu Ikervis, pochodzące z badania kohortowego Pisella 2018, wskazują że o ile wyleczenie ciężkiego zapalenia rogówki następuje u 5-11% pacjentów w zależności od czasu trwania terapii (1-12 m-cy), to poprawa obserwowana jest u blisko połowy pacjentów. Wyniki te są zbliżone z wynikami badań eksperymentalnych dotyczących odsetka pacjentów z odpowiedzią CFS ≥ 2 stopnie. W badaniu kohortowym całkowite ustąpienie oznak ciężkiego zapalenia rogówki, tj. czystą rogówkę (CFS=0) po 6 miesiącach stosowania CsA CE zaobserwowano u 10% pacjentów w populacji ogólnej, co jest odsetkiem nieco wyższym niż w badaniach eksperymentalnych, ale porównywalnym.

Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo preparatu Ikervis wydaje się być akceptowalne, choć w badaniu SANSIKA zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) po 12 miesiącach terapii odnotowano u blisko trzech czwartych pacjentów, a przerwanie leczenia z powodu TEAE nastąpiło u 20%. Niemniej jednak odnotowano jedynie pojedyncze przypadki wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events, SAEs*) dotyczących oczu. W badaniach SANSIKA i SICCANOVE najczęściej raportowanym TEAE związanym z leczeniem dotyczącym oczu, występującym u ok. 10% pacjentów był ból w miejscu zakropienia i podrażnienie oka. Podobne wyniki uzyskano w badaniu kohortowym EAP (ATU).

W analizie zbiorczej badań SANSIKA i SICCANOVE zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 35,9% przyjmujących Ikervis (w grupie nośnika u 20,3%), w badaniu Sall 2000 natomiast u 25,3% u pacjentów przyjmujących Restasis (w grupie nośnika u 19,5%), przy czym dane te dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana, tj. pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując Ikervis z produktem leczniczym Restasis oraz recepturowymi kroplami do oczu zawierającymi cyklosporynę, przy wykorzystaniu CMA, a także z GKS przy wykorzystaniu CCA. Wykorzystane techniki analityczne zostały uznane przez analityków za właściwe. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (CMA) stosowanie produktu leczniczego Ikervis w miejsce produktu leczniczego Restasis jest tak samo skuteczne i tańsze zarówno z perspektywy wspólnej, jak i perspektywy płatnika publicznego – koszt inkrementalny wynosi ok. [redacted] w obu analizowanych perspektywach zarówno z jak i bez RSS. Natomiast stosowanie produktu Ikervis zamiast kropli recepturowych zawierających cyklosporynę jest tak samo skuteczne ale droższe w obu analizowanych perspektywach – koszt inkrementalny wynosi ok. [redacted] w perspektywie NFZ oraz ok. [redacted] w perspektywie wspólnej zarówno z jak i bez RSS. Jednak zgodnie z informacjami uzyskanymi z Ministerstwa Zdrowia produkt leczniczy Restasis nie jest refundowany od listopada 2016 roku. W wariantcie w którym koszt leku Restasis nie jest naliczany w perspektywie NFZ w związku z obecnym brakiem jego refundacji, koszt inkrementalny dla porównania Ikervis vs. Restasis jest taki sam jak dla porównania Ikervis vs. CsA Rp i wynosi ok. [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Ikervis dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego oraz spadku wydatków świadczeniobiorcy. Koszty płatnika w wariantcie z RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W uzupełnieniach minimalnych, zgodnie z prośbą Agencji wnioskodawca zaktualizował AWB o następujące komparatory: leki recepturowe zawierające cyklosporynę przygotowywane w aptece oraz GKS w postaci kropli do oczu. Stanowią one powszechną i aktualnie stosowaną praktykę kliniczną wg opinii eksperta klinicznego.

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań dotyczących czasu leczenia cyklosporyną. W publikacjach do badań SANSIKA i Post-SANSIKA nie określono średniego czasu trwania terapii wśród pacjentów leczonych produktem Ikervis. W wariancie podstawowym AWB przyjęto czas na poziomie 12 m-cy, podczas gdy w analizie ekonomicznej założona wartość tego parametru wynosiła 14,31 mies. Alternatywne czasy terapii testowano jednak w ramach analizy wrażliwości. Wyniki dla wariantu czasu leczenia spójnego z założeniem przyjętym w AE wykazały wzrost kosztów inkrementalnych w perspektywie NFZ [redacted] w stosunku do wariantu podstawowego. [redacted] wydatków płatnika publicznego wynosi wówczas odpowiednio [redacted]. W analizowanym wskazaniu ograniczona jest także możliwość wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej ze względu na wąskie wskazanie z wniosku refundacyjnego (w odpowiadającym problemowi zdrowotnemu kodzie ICD-10 zawiera się kilka schorzeń), oraz brak adekwatnych danych epidemiologicznych (oszacowań dokonano w oparciu o dostępne dane z innych państw europejskich).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej technologii w analizowanej populacji chorych. Cyklosporyna w kroplach jest zalecana, pomimo niewielkich korzyści płynących z jej zastosowania (HAS). Wskazano jednak na efektywność kosztową preparatu Ikervis (NICE) oraz brak alternatywnych technologii (SMC).

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|---|--|
| Uwaga do całości analiz: | | |
| <p>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). W związku z czym w AE i BIA wymagane są odpowiednie poprawki, uwzględniające ponoszenie przez pacjenta całkowitego kosztu leczenia komparatorem (i w razie potrzeby odpowiednie dostosowanie AR). 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).</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4. ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4. ust. 2-3 Rozporządzenia,</p> <p>§ 5. ust. 1-12 Rozporządzenia,</p> <p>§ 6. ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> | TAK | <p>Wnioskodawca przedstawił porównanie z recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną oraz z kortykosteroidami stosowanymi do oczu.</p> |
| W ramach analizy klinicznej (AKL): | | |
| <p>2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> | <p>a) cenę wybranego w analizach komparatora, tj. preparatu Restasis, w analizie podstawowej przyjęto w oparciu o dane z 2014 roku</p> <p>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 w obrocie na terytorium RP preparatu Ikervis)</p> <p>c) w analizach nie uwzględniono wyników badania Post SANSIKA, 24-miesięcznego badania kontynuacyjnego badania SANSIKA, opisanych m. in. w ChPL Ikervis i abstrakcie konferencyjnym Leonardi 2017 (32nd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, 2017)</p> | TAK |

| Wykaz niezgodności | | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|--|-----------------------------|--|
| | d) w analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania kropli do oczu zawierających cyklosporynę (informacje takie dostępne są m.in. w badaniu Straub 2016) | | |
| 3. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia). Wybrany komparator, tj. preparat Restasis, nie jest obecnie refundowany (patrz pkt 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). | | TAK | - |
| W ramach analizy ekonomicznej (AE): | | | |
| 4. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6). | a) w CMA wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów całych zrefundowanych opakowań leku Ikervis (uwzględniono jedynie koszty rzeczywiście zużytego leku) | NIE | W analizie uwzględniono koszt faktycznie zużytego leku w horyzoncie analizy wynoszącym 14,31 mies. |
| | b) w wariantach podstawowym analizie, na podstawie raportu z badania <i>GfK Bridgehead 2013</i> dotyczącego długości leczenia zespołu suchego oka preparatami zawierającymi cyklosporynę wg opinii okulistów europejskich, założono, że czas leczenia preparatem Ikervis wynosi 109 dni. Zdaniem analityków Agencji jest to zbyt krótki okres, na co wskazują następujące przesłanki: - wnioskowane wskazanie jest schorzeniem przewlekłym, - wg ChPL Ikervis: „odpowiedź na leczenie należy ponownie oceniać co najmniej co 6 miesięcy”, - w badaniu RCT SANSIKA pacjenci otrzymywali preparat Ikervis przez 6 m-cy zrandomizowanej fazy głównej badania, a następnie kontynuowali w 6-miesięcznej fazie otwartej, - w retrospektywnym obserwacyjnym badaniu Straub 2016 dotyczącym francuskich pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka przyjmujących technologię alternatywną dla Ikervis, preparat Restasis, mediana (IQR) czasu leczenia pacjentów wynosiła 23 (7–51) m-cy. | TAK | - |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego | |
|--|---|------------------------|--|
| 5. Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5. ust. 10 pkt 1 Zarządzenia). Perspektywy te nie są tożsame, dlatego nie jest wystarczające następujące uzasadnienie przedstawione w analizie: „Ponieważ współpłacenie ze strony pacjentów będzie znikome (opłata ryczałtowa, 3,20 PLN za 30 dni terapii), nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej.” (AE Rozdz. 2.1 s. 13) | TAK | - | |
| W ramach analizy wpływu na budżet (BIA): | | | |
| 6. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b). Nie przedstawiono wyczerpującego uzasadnienia przyjęcia założenia, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku są tożsame (w obu przypadkach oszacowanie na poziomie 2 415 osób). | TAK | - | |
| 7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9). | a) w wariantcie podstawowym analizy, na podstawie raportu z badania <i>GfK Bridgehead 2013</i> założono, że czas leczenia preparatem Ikervis wynosi 109 dni, jednakże zdaniem analityków Agencji jest to zbyt krótki okres (patrz pkt 3b) | TAK | - |
| | b) nie przedstawiono wyczerpującego uzasadnienia dotyczącego przejmowania rynku przez produkt leczniczy Ikervis na poziomie 50% w I roku oraz 90% w II roku refundacji, które przyjęto w oparciu o założenia marketingowe wnioskodawcy | TAK | W ramach uzupełnień minimalnych przyjęto stopniowy, liniowy wzrost liczby pacjentów (tj. odsetki na poziomie 59% w I roku i 100% w drugim roku refundacji) |
| | c) w analizie nie uwzględniono możliwości powrotu części pacjentów do leczenia po pewnym czasie od jego zaprzestania (Straub 2016) | TAK | - |
| W ramach analizy racjonalizacyjnej: | | | |
| 8. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR niewystarczająco uzasadniono założenie, że ze względu na wygaśnięcie w 2018 roku ochrony patentowej dla leku Humira (adalimumab) możliwe będzie obniżenie limitu finansowania adalimumabu wynikające z wprowadzenia na rynek tańszego odpowiednika, co wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego. Brak informacji, czy obecnie istnieją preparaty biopodobne dla leku Humira lub czy prowadzone są prace nad ich powstaniem. | TAK | - | |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nd.

Analiza problemu decyzyjnego: nd.

Analiza kliniczna: nd.

Analiza ekonomiczna: nd.

Analiza wpływu na budżet: nd.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

| | | |
|---|-----|---|
| French (Pisella 2018) | EAP | Pisella, Pierre-Jean, et al. "Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program." <i>Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)</i> 12 (2018): 289. |
| Post-SANSIKA | | Leonardi A et al., Persistence of efficacy of 0.1% ciclosporin a cationic emulsion in subjects with severe keratitis due to dry eye disease, Conf. Abstract |
| Sall 2000 | | Sall, Kenneth, et al. "Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease1." <i>Ophthalmology</i> 107.4 (2000): 631-639. |
| SANSIKA (Leonardi 2016, Baudouin 2017b) | | Leonardi, Andrea, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. <i>European journal of ophthalmology</i> , 2016, 26.4: 287-296. |
| Schrell 2012 | | Schrell, Constanze, et al. "Ciclosporin A 0, 05% Augentropfen zur Therapie der Keratokonjunktivitis sicca." <i>Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde</i> 229.05 (2012): 548-553. |
| SICCANOVE (Baudouin 2017a) | | Baudouin, Christophe, et al. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. <i>European journal of ophthalmology</i> , 2017, 27.5: 520-530. |
| Stevenson 2000 | | Stevenson, Dara, et al. "Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial." <i>Ophthalmology</i> 107.5 (2000): 967-974. |
| Straub 2016 | | Straub, Morgane, et al. "Long-term outcome after topical ciclosporin in severe dry eye disease with a 10-year follow-up." <i>British Journal of Ophthalmology</i> (2016): bjophthalmol-2015. |

Rekomendacje kliniczne i finansowe

| | | |
|----------------|--|---|
| AAO 2016 | | Summary Benchmarks For Preferred Practice Pattern Guidelines, 2016, American Academy of Ophthalmology https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp--2013 , dostęp: 10.10.2018 r. |
| BVA/DOG 2015 | | Leitlinie Nr. 11, "Trockenes Auge" (Sicca-Syndrom) und Blepharitis, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., alle Rechte vorbehalten, 2015 https://www.mp.pl/okulistyka/wytyczne/wytyczne-i-artykuly/144531,zespol-suchego-oka-i-zapalenie-brzegow-powiek-wytyczne-bad-i-dog.html , dostęp: 10.10.2018 r. |
| DEWS 2017 | | Jones, Lyndon, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. <i>The ocular surface</i> , 2017, 15.3: 575-628. |
| HAS 2015 | | Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence HAS 2015, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14365_IKERVIS_PIC_INS_Avis3_CT14365.pdf [dostęp: 11.10.2018]. |
| NHS 2017 | | Guideline for the treatment of dry eye syndrome in Primary Care, Basingstoke, Southampton and Winchester District Prescribing Committee, 2017 https://www.westhampshireccg.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjim4n1340 , dostęp: 10.10.2018 r. |
| NICE 2015 | | Ciclosporin for treating dry eye disease that has not improved despite treatment with artificial tears NICE 2015, https://www.nice.org.uk/guidance/ta369 [dostęp 11.10.2018]. |
| Prescrire 2017 | | Ciclosporin eyedrops (Ikervis) and dry eye syndrome. The risk of an immunosupresant, but no efficacy, Prescrire International, April 2017, Volume 26 N° 181, 96-97. |
| SMC 2015 | | SMC No. (1089/15) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ciclosporin_eye_drops_Ikervis_FINAL_Sept_A_mended_091015_for_website.pdf [dostęp 11.10.2018]. |

Pozostałe publikacje

| | | |
|----------------|--|--|
| Ambroziak 2008 | | Ambroziak A.M., Różycki R., Suche oko, Program edukacyjny „Kompendium okulistyki”, OFTAL, Warszawa, 2008. |
| Ambroziak 2014 | | Ambroziak A.M., Ciężki zespół suchego oka – epidemiologia i klasyfikacja na podstawie aktualnych wytycznych oddisey algorytm, Program edukacyjny „Kompendium okulistyki”, OFTAL, Warszawa, 2014. |

- Ambroziak 2017 Ambroziak A.M., Nasiłowska-Paciorek A., Immunomodulacja miejscowa w przebiegu zespołu dysfunkcyjnych łez i schorzeń powierzchni oka – cyklosporyna, Program edukacyjny dla lekarzy praktyków „Kompendium okulistyki”, OFTAL, Warszawa, 2017.
- Avunduk 2003 Avunduk A, Avunduk M, Varnell E, Kaufman H. The Comparison of Efficacies of Topical Corticosteroids and Nonsteroidal Antiinflammatory Drops on Dry Eye Patients: A Clinical and Immunocytochemical Study *American Journal Of Ophthalmology*. 2003;136(4):593-602.
- ChPL Ikervis Charakterystyka Produktu Leczniczego Ikervis (07.05.2015 r.)
- Clegg 2006 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 Aug;13(4):263-74. PubMed PMID: 16877285.
- DEWS II 2017 Nelson, J. Daniel, et al. TFOS DEWS II Introduction. *The ocular surface*, 2017, 15.3: 269-275.
- EMA 2015 Summary of the risk management plan (RMP) for Ikervis (ciclosporin), EMA/75778/2015, https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/ikervis-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- GfK Bridgehead 2013 Dr. Marco Rauland. The use of Cyclosporine A preparations and Restasis in Europe. Third phase – Overview report. GfK Bridgehead, marzec 2013. Slajdy 11 i 12.
- Kanski 2013 Kański, J. J. Bowling B. *Okulistyka kliniczna*. Wyd. 4, 2013
- Kheirkhah 2015 Kheirkhah A, Dohlman T, Amparo F, Arnoldner M, Jamali A, Hamrah P, Dana R. Effects of Corneal Nerve Density on the Response to Treatment in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2015;122(4):662-668.
- Pflugfelder 2004 Pflugfelder S, Maskin S, Anderson B, Chodosh J, Holland E, De Paiva C, Bartels S, Micuda T, Proskin H, Vogel R. Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Multicenter Comparison of Loteprednol Etabonate Ophthalmic Suspension, 0.5%, and Placebo for Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in Patients With Delayed Tear Clearance. *American Journal Of Ophthalmology* 2004;138(3):444-457.
- Pinto-Fraga 2016 Pinto-Fraga J, López-Miguel A, González-García M, Fernández I, López-de-la-Rosa A, Enríquez-de-Salamanca A, Stern M, Calonge M. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress. *Ophthalmology*. 2016;123(1):141-153.
- Prost 2013 Prost M., Zespół suchego oka, publ. on-line: 14.06.2013
<https://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobyspojowki/86727,zespol-suchego-oka>
- Sheppard 2014 Sheppard J, Donnenfeld E, Holland E, Slonim C, Solomon R, Solomon K, McDonald M, Perry H, Lane S, Pflugfelder S, Samudre S. Effect of Loteprednol Etabonate 0.5% on Initiation of Dry Eye Treatment With Topical Cyclosporine 0.05%. *Eye & Contact Lens*. 2014;40(5):289-296.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ikervis stosowanego w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ikervis zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4330.2.2017.AKP.4 (Cyklosporyna (Ikervis) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka – Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4330.2.2017.AKP.4, [REDACTED], Warszawa, 2018)