



## Rekomendacja nr 100/2018

z dnia 25 października 2018 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego 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.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii, ze względu na znaczne koszty stosowania leku w stosunku do alternatywnych rozwiązań obecnie stosowanych w Polsce, przy czym wnioski z analizy klinicznej nie umożliwiają wskazania dodatkowej korzyści dla pacjenta z tytułu stosowania produktu Ikervis w miejsce technologii alternatywnej.

W toku analizy zidentyfikowano następujące komparatory: lek Restasis (sprowadzany w ramach importu docelowego, lecz obecnie nie refundowany), krople oczne recepturowe z cyklosporyną oraz glikokortykosteroidy w kroplach do oczu. W analizie klinicznej nie było jednak możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego wnioskowanej technologii lekowej z wybranymi komparatorami. Analiza kliniczna została oparta o badania randomizowane porównujące wnioskowaną technologię lekową, tj. krople do oczu z cyklosporyną, z nośnikiem zastosowanym w tych kroplach (brak aktywnego leczenia).

Wyniki analizy wskazują na istotną statystycznie poprawę w ramach punktów końcowych bazujących na skalach takich jak CFS (ang. Corneal Fluorescein Staining) i OSDI (ang. Ocular Surface Disease Index). W badaniu SANSIKA odnotowano różnice istotne statystycznie w ramach istotnego klinicznie punktu końcowego tj. zmiana w skali CFS  $\geq 3$  na korzyść wnioskowanej technologii, natomiast w drugim badaniu SICCANOVE nie odniesiono się do tego punktu końcowego. Nie odnotowano również różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do oceny jakości życia w żadnym z badań.



W badaniu SANSIKA, wyniki wskazują na wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) u blisko 75% pacjentów w 12 miesięcznym okresie obserwacji, natomiast przerwanie leczenia związane z TEAE wystąpiło u około 20% pacjentów. Jednocześnie odnotowano jedynie pojedyncze przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oczu. Najczęściej raportowanym TEAE w badaniach SANSIKA i SICCANOVE 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.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania produktu z cyklosporyną we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza ekonomiczna została wykonana metodą minimalizacji kosztów dla porównania wnioskowanej technologii z produktem leczniczym Restasis oraz kropli recepturowych zawierających cyklosporynę, natomiast metoda kosztów konsekwencji została wykorzystana w odniesieniu do porównania z glikokortykosteroidami. Należy jednak mieć na uwadze, że żaden z powyższych produktów leczniczych nie jest obecnie refundowany w Polsce. W związku z powyższym, wnioski z przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów, wskazują że stosowanie leku Ikervis będzie droższe z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego oraz spadek wydatków świadczeniobiorców.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne odnoszące się do stosowania leku Ikervis we wnioskowanym wskazaniu. Lek jest obecnie refundowany w 9 krajach UE i EFTA, jednak podobnie jak w przypadku krajów z których pochodzą rekomendacje refundacyjne, wszystkie z tych krajów mają wyższe PKB per capita niż w Polsce.

Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze względu na znaczne koszty leku zaproponowane przez wnioskodawcę oraz ograniczenia dotyczące badań skuteczności leku. Warto dodać, że aktualnie w Polsce są dostępne leki recepturowe w postaci kropli ocznych, zawierające cyklosporynę A, których koszt refundacji byłby znacznie niższy. Uwzględniając niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, należy rozważyć finansowanie z budżetu płatnika publicznego kropli recepturowych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ikervis (cyklosporyna), krople do oczu, emulsja, 1mg/ml, 30 szt. pojemników jednodawkowych, 0,3 ml, EAN: 4987084303585, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi

■.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Zespół suchego oka (ZSO lub DED, ang. dry eye disease) to choroba powierzchni ocznej, charakteryzująca się utratą homeostazy filmu łzowego. Chorobie towarzyszą niestabilność filmu łzowego i hiperosmolarność, zapalenie i uszkodzenie powierzchni oka oraz zaburzenia neurosensoryczne.

ZSO jest najczęstszym spośród immunologicznie zależnych/modyfikowanych schorzeń powierzchni oka o charakterze przewlekłym i zapalnym implikującym zaburzenie stabilności i integralności filmu łzowego. Jest schorzeniem przewlekłym, 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. Przyczynami wystąpienia ZSO mogą być: zespół Sjögrena, zniszczenie tkanki gruczołu łzowego, zmniejszenie masy gruczołu łzowego, niedrożność przewodów gruczołów łzowych spowodowana bliznowaceniem spojówek, zaburzenia neurologiczne z utratą odruchów czuciowych i ruchowych czy niedobory witaminy A.

Najczęstszymi objawami towarzyszącymi ZSO są: uczucie „piasku pod powiekami”, uczucie ciała obcego, swędzenie, zwiększona ilość śluzu, łzawienie, pieczenie, światłowstręt, zaczerwienienie oczu, ból oraz zamglone widzenie. Objawy nasilają się pod koniec dnia, w związku z przedłużoną pracą wzrokową lub niekorzystnymi czynnikami środowiskowymi.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) we wnioskowanym wskazaniu nie są obecnie refundowane żadne produkty lecznicze.

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.).

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 oraz glikokortykosteroidy (GKS) w kroplach do oczu.

Zarówno wytyczne kliniczne, jak i opinie ekspertów klinicznych wskazują, iż w przypadku leczenia ciężkiego zapalenia rogówki w zespole suchego oka stosuje się między innymi glikokortykosteroidy, aczkolwiek zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z 29 sierpnia 2018 r. żaden z preparatów zawierających glikokortykosteroidy 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).

Biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną, za komparatory uznano produkt leczniczy Restasis, leki recepturowe w postaci kropli do oczu zawierających cyklosporynę A oraz leki zawierające glikokortykosteroidy w kroplach do oczu.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Ikervis, w postaci kropli do oczu (1mg/1ml) zawiera substancję czynną cyklosporynę.

Cyklosporyna (znana też jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem immunomodulującym o działaniu immunosupresyjnym. 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.

U pacjentów z zespołem suchego oka, stanu który jak można uważać, ma mechanizm zapaloodpornościowy, cyklosporyna, po podaniu do oka, jest biernie wchłaniana przez limfocyty T naciekające rógówkę 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.

Lek jest zarejestrowany w leczeniu ciężkiego zapalenia rógówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, zatem wnioskowane wskazanie odpowiada rejestracyjnemu.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- Badania dotyczące produktu leczniczego Ikervis:
  - 2 badania randomizowane porównujące produkt leczniczy Ikervis z nośnikiem znajdującym się w kroplach:
    - Badanie SANSIKA (publikacja: Leonardi 2016) – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 6 miesięczna faza z randomizacją; liczebność: grupa otrzymująca CsA CE (cyklosporyna A w emulsji kationowej): 154; grupa otrzymująca nośnik: 90;
    - SICCANOVE (publikacja: Baudoin 2017a) – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; okres obserwacji: 6 miesięcy; liczebność: grupa otrzymująca CsA CE: 241 osób; grupa otrzymująca NOŚNIK: 248.
  - 2 badania otwarte:
    - SANSIKA OLE (publikacja: Baudouin 2017b) – 6 miesięczna faza open-label badania SANSIKA, w trakcie której wszyscy pacjenci otrzymywali CsA CE;
    - Post-SANSIKA (publikacja: Leonardi 2017 abstrakt konferencyjny) – badanie post-hoc badania SANSIKA, badanie III fazy; w badaniu wzięli udział pacjenci, u których po 6 lub 12 miesiącach leczenia CsA CE nastąpiła poprawa w skali CFS.
  - Badanie włączone dodatkowo w ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa preparatu Ikervis:
    - French EAP (publikacje Doan 2016, Pisella 2018) – badanie kohortowe w ramach francuskiego early-access program (EAP) - Authorization for Temporary Use (ATU); okres obserwacji: do 12 miesięcy; interwencja: CsA CE; liczba pacjentów: 1212; 98,1% pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu miało ciężkie zapalenie rógówki towarzyszące DED.

- Badania dotyczące produktu leczniczego Restasis:
  - Randomizowane badania kliniczne:
    - Stevenson 2000 – okres obserwacji: 12 tyg.; w grupie badanej 17 pacjentów otrzymywało Restasis, natomiast w grupie kontrolnej 16 pacjentów otrzymywało nośnik kropli;
    - Sall 2000 – okres obserwacji: 6 miesięcy; w grupie badanej 293 pacjentów otrzymywało Restasis, natomiast w grupie kontrolnej 292 pacjentów otrzymywało nośnik kropli.
  - Badanie jednoramienne:
    - Straub 2016 – jednoramienne badanie retrospektywne; celem badania była ocena długoterminowych wyników leczenia pacjentów ciężkim zapaleniem rogówki związanym z DED (N=26); interwencja: CSa 0,05% (Restasis); okres obserwacji: 6 miesięcy początkowej fazy a następnie 10 lat obserwacji w której krople stosowano doraźnie; Mediana czasu leczenia wyniosła 23 miesiące (zakres 7-51 m-cy). Większość pacjentów stanowiły kobiety (96,2%), 84,6% pacjentów miało Zespół Sjögrena.
- Badania dotyczące kropli recepturowych z cyklosporyną A:
  - Randomizowane badanie kliniczne:
    - Schrell 2012 –okres obserwacji: 3 miesiące; liczba pacjentów: 62 z czego 31 otrzymywało krople z 0,05% CsA (interwencja) oraz 31 otrzymywało sztuczne łzy (komparator).

Ocena jakości badań randomizowanych SANSIKA i SICCANOVE, została wykonana za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego: w obu badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego jest niskie we wszystkich domenach.

W analizie klinicznej zastosowano następujące kwestionariusze oraz skale:

- CFS (ang. corneal fluorescein staining) – ocena stopnia barwienia rogówki fluoresceiną, która powoduje zabarwienie, jedynie ubytków komórek wierzchniej warstwy rogówki. W skali oxfordzkiej 0 oznacza brak punktów zabarwienia, natomiast 4 świadczy o znacznym uszkodzeniu powierzchni oka. Wyniki korelują ze stopniem zaburzeń widzenia pacjenta i ciężkości choroby;
- OSDI (ang. Ocular Surface Disease Index) – kwestionariusz stworzony w celach diagnostycznych ciężkiego DED. Posiada 12 pytań (4 dotyczące objawów subiektywnych, 4 dotyczące wpływu objawów na jakość widzenia oraz 4 dotyczące czynników środowiskowych). Ocena odbywa się w skali od 0 do 100. Wyższa wartość świadczy o większym stopniu zaburzeń;
- NEI-VFQ-25 (ang. National Eye Institute Visual Function Questionnaire) – kwestionariusz jest najczęściej używanym narzędziem do samooceny życia osób z obniżoną ostrością wzroku. Kwestionariusz zawiera 25 pytań, które są przyporządkowane do podskal. Wynik może wynieść od 0 do 100 punktów. Wyższa wartość wyniku oznacza lepszą jakość życia związaną z widzeniem;
- Skala VAS (ang. visual analogue scale) – oceniano 8 głównych objawów w skali od 0 do 100. Niższy wynik świadczy o poprawie.

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

- MD (ang. mean difference) – średnia różnic;
- OR (ang. odds ratio) – iloraz szans.

## Skuteczność kliniczna

### Ikervis

W badaniu SANSIKA oceniano jakość życia w podgrupie pacjentów z ciężkim DED z użyciem kwestionariusza NEI-VFQ-25, jednak odnotowane zmiany nie były istotne statystycznie.

W badaniu SANSIKA w 6-miesięcznym okresie fazy randomizowanej, w populacji pacjentów z ciężkim DED (CFS=4 i OSDI  $\geq$ 23), odnotowano statystycznie istotny, większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako:

- poprawa CFS o  $\geq$ 3 i  $\geq$ 30% dla OSDI w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej: 18,8% vs 7,8%;
- uzyskanie CFS  $\leq$  1 w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej: 35,6% vs 14,5%.

W badaniu SICCANOVE w 6-miesięcznym okresie obserwacji fazy randomizowanej, w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS  $\geq$ 2), odnotowano statystycznie istotny, większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako:

- odpowiedź oceniana w skali VAS w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej: 50,2% vs 42%;

W analizie post-hoc badania SICCANOVA, odnotowano statystycznie istotny, większy odsetek pacjentów w populacji:

- z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS $\geq$ 3 i OSDI  $\geq$ 23) z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako:
  - poprawa  $\geq$ 2 stopnie dla CFS i  $\geq$ 30% dla OSDI na korzyść grupy badanej w porównaniu do kontrolnej: 19,5% vs 10,2%;
  - uzyskanie CFS  $\geq$  2 w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej: 32% vs 20,3%.
- z ciężkim DED (CFS=4) z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako:
  - poprawa CFS o  $\geq$ 2 i  $\geq$  30% dla OSDI w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej: 32,6% vs 7,1%;
  - uzyskanie CFS $\geq$ 2 w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej: 44,2% vs 19,1%.

W analizie zbiorczej badań SANSIKA i SICCANOVE, w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS $\geq$ 3 i OSDI  $\geq$ 23) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako poprawa  $\geq$ 2 stopnie dla CFS i  $\geq$ 30% dla OSDI odnotowano statystycznie istotny:

- większy odsetek pacjentów z w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej: 21,6% vs 13,1%;
- 66% wzrost szansy wystąpienia powyższej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z grupy badanej: OR=1,66 (95% CI: 1,11;2,5).

W ramach zbiorczej analizy badań SANSIKA i SICCANOVE w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS $\geq$ 3 i OSDI  $\geq$ 23) różnica zmian w stopniu barwienia się CFS, była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej w porównaniu do grupy kontrolnej: Różnica=0,303 (95% CI: -0,464; -0,142);

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupą badaną a grupą kontrolną:

- W badaniu SANSIKA w populacji pacjentów z ciężkim DED (CFS=4 i OSDI  $\geq$ 23) w odniesieniu do punktów końcowych:
  - Odpowiedź CFS OSDI - poprawa  $\geq$ 2 stopnie dla CFS i  $\geq$ 30% dla OSDI;
  - Odpowiedź CFS -  $\geq$ 2 stopnie dla CFS;
  - Odpowiedź OSDI -  $\geq$ 30%;
  - Odpowiedź VAS;
  - Odpowiedź CFS-VAS;
  - Uzyskanie CFS=0;
  - Wyniki leczenia satysfakcjonujące lub bardzo satysfakcjonujące w ocenie badaczy.

- W badaniu SICANOVE w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS  $\geq 2$ ) w odniesieniu do punktów końcowych:
  - Uzyskanie CFS=0;
  - Wyniki leczenia satysfakcjonujące lub bardzo satysfakcjonujące w ocenie badaczy.
- W analizie post-hoc badania SICCANOVE w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim DED (CFS  $\geq 3$  i OSDI  $\geq 23$ ) w ramach punktu końcowego: odpowiedź OSDI -  $\geq 30\%$ .

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

W badaniu Sall 2000 w 6-miesięcznym okresie obserwacji, w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim DED, odnotowano różnice istotne statystycznie, na korzyść grupy badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, w odniesieniu do: średniego stopnia barwienia w skali CFS: MD= -0,23 (95% CI(-0,39;-0,07)).

W badaniu Sall 2000 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do poprawy w ocenie badacza oraz co najmniej umiarkowanej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza.

W badaniu Stevenson 2000 w 12-miesięcznym okresie obserwacji, w populacji pacjentów z ciężkim DED nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie punktacji wg kwestionariusza OSDI.

#### Krople recepturowe z cyklosporyną A

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.

#### *Skuteczność praktyczna*

Zgodnie z publikacją French EAP 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).

### *Bezpieczeństwo kliniczne*

#### Ikervis

W badaniu SANSIKA nie odnotowano zgonów, zaś w badaniu SICCANOVE nie odnaleziono informacji na temat zgonów.

W obu badaniach odnotowano jedynie pojedyncze przypadki wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. serious adverse events,) dotyczących oczu.

W badaniu SANSIKA po 6-miesiącach obserwacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek SAE wyniósł:

- 3,9% w grupie badanej (wzrósł do 9,1% w 12 miesiącu obserwacji);
- 6,7% w grupie kontrolnej.

W analizie zbiorczej obu badań, odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek poważne TEAE (zdarzenie niepożądane zaistniałych w trakcie leczenia, ang. treatment-emergent adverse event) dotyczące oczu, wyniósł:

- 21,7% w grupie badanej;
- 10% w grupie kontrolnej.

W badaniu SANSIKA po 6 miesiącach obserwacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek TEAE, wyniósł:

- 57,1% w grupie badanej: (wzrósł do 73,4% w 12 miesiącu obserwacji);
- 46,7% w grupie kontrolnej.

W analizie zbiorczej obu badań, odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem dotyczące oczu, wyniósł:

- 35,1% w grupie badanej;
- 17,6% w grupie kontrolnej.

Najczęściej raportowanymi TEAE związanymi z leczeniem dotyczącymi oczu w badaniach SANSIKA i SICCANOVE były:

- ból w miejscu zakropienia (12,1% vs 2,6%);
- podrażnienie oka (10,1% vs 2,6%);
- podrażnienie w miejscu zakropienia (5,1% vs 1,2%).

#### Restasis

W publikacji źródłowej Sall 2000 nie podano informacji o zgonach.

W badaniu po 6 miesiącach obserwacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wyniósł:

- 25,3% w grupie badanej;
- 19,5% w grupie kontrolnej.

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym dotyczącym oczu było uczucie pieczenia oka (14,7%).

### *Bezpieczeństwo praktyczne*

#### Ikervis

W badaniu kohortowym EAP ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 1,6% pacjentów, u jednego pacjenta wystąpił zgon niezwiązany z leczeniem.



W całkowitej populacji pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki związanym z DED jakiegokolwiek TEAE odnotowano u 1/3 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%).

W badaniu French EAP otrzymano nieco niższe odsetki, ale porównywalne do tych raportowanych w badaniach SANSIKA i SICCANOVE: ból w miejscu zakropienia 10,8%, podrażnienie oka 8,2%.

#### Restasis

Zgodnie z publikacją Straub 2016 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. 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.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ikervis, wskazują na zdarzenia niepożądane zgłaszane:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ): ból w miejscu podania;
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): 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.
- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ): 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 tęczęwki 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 (Food and Drug Administration), EMA (European Medicines Agency) oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Ikervis lub innych kropli do oczu zawierających cyklosporynę.

#### *Ograniczenia*

Jako główne ograniczenia analizy klinicznej należy wymienić brak dowodów naukowych porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Nie ma również możliwości wykonania porównania pośredniego. Do analizy włączono jedynie badania, w których dokonane zostało porównanie wnioskowanej technologii z nośnikiem kropli.

Na wiarygodność analizy wpływają ponadto następujące aspekty:

- Wnioskowanie o zbliżonej skuteczności Ikervis i Restasis u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka, w oparciu o wykazaną wyższą skuteczność w grupach stosujących lek, niż w grupach stosujących sam nośnik, jest znacznym ograniczeniem. Ze względu na brak bezpośredniego porównania, nie ma możliwości jednoznacznego wyciągnięcia wniosku o zbliżonej skuteczności;
- Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, które umożliwiłyby wnioskowanie o skuteczności glikokortykosteroidów w kroplach do oczu we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym nie jest możliwa ocena relatywnej skuteczności ocenianej technologii względem tego komparatora.

Ponadto na niepewność analizy wpływają następujące ograniczenia:

- Wyniki analizy klinicznej należy traktować z ostrożnością, ze względu na fakt, że zarówno produkt leczniczy Ikervis, jak i Restasis, były porównywane w badaniach ze swoimi nośnikami leku, które również mogą wykazywać skuteczność działania;
- 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, choć z uwagi na fakt, że analiza nie była zaplanowana w protokole badania wnioskowanie na jej podstawie jest ograniczone;
- Badania dotyczące preparatu Restasis obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, tj. pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach schematu podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS) wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, polegający na [REDACTED].

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (dla porównania z recepturowymi kroplami do oczu zawierającymi cyklosporynę i produktu leczniczego Restasis) oraz analizy konsekwencji kosztów (dla glikokortykosteroidów) z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Na podstawie okresu terapii w badaniach SANSIKA i post-SANSIKA przyjęto horyzont czasowy równy 14,31 miesiąca (w oparciu o czas stosowania leku w badaniach).

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

W modelu ekonomicznym 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.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Ikervis w porównaniu ze stosowaniem Restasis jest [REDACTED]. Koszt inkrementalny wyniósł:

- Z perspektywy NFZ: [ ] zł bez RSS oraz [ ] zł z uwzględnieniem RSS;
- Z perspektywy wspólnej: [ ] zł bez RSS oraz [ ] zł z uwzględnieniem RSS.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Ikervis w porównaniu ze stosowaniem kropli recepturowych jest [ ]. Koszt inkrementalny wyniósł:

- Z perspektywy NFZ: [ ] zł bez RSS oraz [ ] zł z uwzględnieniem RSS;
- Z perspektywy wspólnej: [ ] zł bez RSS oraz [ ] zł z uwzględnieniem RSS.

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, natomiast [ ] niż w przypadku leczenia kroplami recepturowymi.

Wyniki analizy konsekwencji kosztów wskazują, na [ ] koszt stosowania Ikervis w porównaniu do GKS z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, dla której koszt jej stosowania jest równy kosztowi stosowania technologii alternatywnej, wynosi z perspektywy wspólnej:

- [ ] zł względem kropli recepturowych z cyklosporyną,
- [ ] zł względem produktu leczniczego Restasis.

W analizie wrażliwości wykazano, że 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 rosną kolejno o ok. [ ] (w obu perspektywach i obu wariantach) do ok. [ ] zł i ok. [ ] zł. Natomiast dla porównania Ikervis vs krople recepturowe z cyklosporyną 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).

#### Ograniczenia

Ograniczenia odnoszące się do analizy klinicznej mają również zastosowanie w przypadku analizy ekonomicznej.

Największym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest fakt, że przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, podczas gdy dowody przedstawione w analizie klinicznej nie umożliwiają przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności interwencji. Podkreślenia wymaga że relatywna skuteczność interwencji ocenianej względem komparatorów pozostaje nieznana.

Ponadto przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji dla porównania produktu Ikervis z GKS, dla którego nie przedstawiono żadnych dowodów w analizie klinicznej. Analiza ta ograniczała się wyłącznie do przedstawienia strony kosztowej, bez przedstawienia możliwych do uzyskania efektów.

Na wiarygodność analizy wpływają również:

- Uwzględnienie kosztu produktu Restasis w kosztach płatnika - 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. W związku z powyższym przeprowadzanie analizy z perspektywy NFZ, w której po stronie płatnika publicznego naliczany jest koszt preparatu Restasis, w opinii Agencji jest nieprawidłowe - zawiąza aktualne koszty płatnika, co jest niezgodnie ze stanem faktycznym.

Na niepewność obliczeń wpływa natomiast:

- Uwzględnienie kosztu rzeczywiście zużytego leku, natomiast koszt powinien obejmować całe opakowania produktu leczniczego Ikervis. Zostało to uwzględnione w analizie wrażliwości i nie wykazało znacznych różnic w kosztach.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Według oszacowań Agencji – 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. krople recepturowe i wynosi ok. ██████ zł.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji z uwagi na brak refundowanego komparatora.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczania wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

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

W analizie przyjęto 2 letni horyzont czasowy. Wnioskodawca założył, że liczba pacjentów, u których produkt leczniczy Ikervis może być zastosowany w kolejnych latach wynosić będzie:

- 1 423 pacjentów w 1 roku;
- 2 415 pacjentów w 2 roku;

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

Zgodnie z przyjętymi założeniami wnioskodawca oszacował, że finansowanie leku Ikervis spowoduje wzrost wydatków:

- z perspektywy płatnika publicznego o:
  - [ ] zł (z RSS) oraz [ ] zł (bez RSS) w pierwszym roku;
  - [ ] zł (z RSS) oraz [ ] zł (bez RSS) w drugim roku.
- Z perspektywy wspólnej o:
  - [ ] zł (z RSS) oraz [ ] zł (bez RSS) w pierwszym roku;
  - [ ] zł (z RSS) oraz [ ] zł (bez RSS) w drugim roku.

Największy wpływ na wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości mają skrajne założenia dotyczące najdłuższego i najkrótszego okresu leczenia preparatem Ikervis.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w przy uwzględnieniu RSS, [ ]

Zgodnie z analizą wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Ikervis dojdzie [ ] wydatków płatnika publicznego oraz [ ] wydatków świadczeniobiorcy (ze względu na to, że przyjęte komparatory nie są obecnie refundowane).

#### Ograniczenia

Na niepewność oszacowań mają wpływ założenia dotyczące:

- liczebności populacji, która jest trudna do oszacowania ze względu na wąskie wskazanie z wniosku refundacyjnego (w odpowiadającym problemowi zdrowotnemu kodzie ICD-10 zawiera się kilka schorzeń) oraz brak adekwatnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej (oszacowań dokonano w oparciu o dostępne dane z innych państw europejskich);
- 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 obliczeń przyjęto czas na poziomie 12 m-cy, podczas gdy w analizie ekonomicznej założona wartość tego parametru wynosiła 14,31 mies, co stanowi niespójne podejście;
- arbitralne przyjęcie założenia, że wnioskowaną technologię medyczną zastosuje, w pierwszym roku refundacji, średnio 59% pacjentów z populacji docelowej, natomiast w drugim roku 100%.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Pomimo uwzględnienia propozycji instrumentu podziału ryzyka przez wnioskodawcę, nie wpływa on znacząco na wyniki analiz w wariancie z uwzględnieniem RSS. Zasadne byłoby znaczne pogłębienie instrumentu podziału ryzyka w taki sposób, aby koszty stosowania wnioskowanej technologii lekowej, były zbliżone do obecnie stosowanych w praktyce klinicznej kropli recepturowych zawierających cyklosporynę A.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej 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).

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 różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem dodatkowym wynikającym z refundacji preparatu Ikervis znajduje się w zakresie                     .

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

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w zespole suchego oka (ZSO):

- DEWS 2017 (International Dry Eye Workshop) – wytyczne międzynarodowe;
- Prescrire 2017– Francja;
- NHS 2017 (National Health Service Basingstoke) – Wielka Brytania;
- AAO 2016 (American Academy of Ophthalmology) – USA;
- BVA/DOG 2015 (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands/Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft) – Niemcy.

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 sytuacji gdy sztuczne łzy oraz edukacja pacjenta są niewystarczające aby złagodzić objawy 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. 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, w odniesieniu do leku Ikervis, odnaleziono 3 rekomendacje:

- HAS 2015 (Haute Autorité de Santé) – Francja;
- NICE 2015 (National Institute for Health and Care Excellence) – Wielka Brytania;
- SMC 2015 (Scottish Medicines Consortium) – Szkocja.

Wszystkie powyższe rekomendacje są pozytywne.

W rekomendacji HAS 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).

NICE wskazuje, że w oparciu o przedstawioną analizę minimalizacji kosztów, uznano że preparat Ikervis ma racjonalny koszt w porównaniu do innych dostępnych recepturowych preparatów zawierających cyklosporynę.

W stanowisku SMC podsumowano, że krople do oczu zawierające cyklosporynę, w porównaniu z samym nośnikiem, poprawiały obiektywne objawy (ang. signs, objawy przedmiotowe) uszkodzenia powierzchni rogówki. Nie wiązały się natomiast z poprawą objawów/symptomów (ang. symptoms, objawy podmiotowe) odczuwanych przez pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki związanym z zespołem suchego oka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.832.2017.5.IS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ikervis (cyklosporyna), krople do oczu, emulsja, 1mg/ml, 30 szt., EAN 6419716608532 we wskazaniu: leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2018 z dnia 22 października 2018 roku w sprawie oceny leku Ikervis (ciclosporinum) we wskazaniu: leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2018 z dnia 22 października 2018 roku w sprawie oceny leku Ikervis (ciclosporinum) we wskazaniu: leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez;
2. Raport nr OT.4330.2.2017 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.