



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Oxervate (cenegermina)
we wskazaniu:
neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.32.2024

Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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 2022 r., poz. 902) 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.

1) podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMT	przeszczep błony owodniowej
AS	surowica autologiczna
AEs	zdarzenia niepożądane
CEN	cenegermina
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NK	Neurotroficzne zapalenie rogówki (ang. neurotrophic keratitis)
PED	trwałe ubytki nabłonka (ang. persistent epithelial defect)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją
rhNGF	recombinant human nerve growth factor
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
TLK	Technologia lekowa o wysokiej wartości klinicznej
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	7
4. Interwencja oceniana	9
4.1. Technologia oceniana	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	15
8. Alternatywne technologie medyczne	17
9. Wskazanie dowodów naukowych	19
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	19
9.2.1. Przeglądy systematyczne	19
9.2.2. Badania RCT	21
9.2.3. Badania dodatkowe	24
9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	25
9.4. Ograniczenia badań i analizy	26
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
11. Kluczowe informacje i wnioski	29
12. Źródła.....	33
13. Załączniki.....	35
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	35

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

23-08-2024

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.1749.2024.2.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Oxervate, Cenegerminum, krople do oczu, roztwór, 20 mcg/ml, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Oxervate (cenegerminum), krople do oczu, roztwór, 20 mcg/ml

Do finansowania we wskazaniu:

- neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.08.2024 r., znak PLD.45340.1749.2024.2.AD, Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Oxervate, Cenegerminum, krople do oczu, roztwór, 20 mcg/ml**

we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych.

Wraz z pismem zlecającym przekazano informacje, iż dla ww. produktu leczniczego nie wydano dotychczas zgody na refundację.

Ministerstwo Zdrowia przekazało również dodatkową informację, że wniosek dotyczy pacjenta z owrzodzeniem rogówki, który stosował Heviran 400 mg, Floxal i Corneergel.

Zgodnie z pismem MZ wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686), a jego cena wynosi 6 650,88 zł za fiolkę (\$1,732¹ / fiolkę (cena \$1 = 3,84 zł z dnia 22/08/2024 r.)). Przyjmując kurs NBP z dnia 3.12.2024 r.², cena 1 fiołki leku to 7071,24 zł.

¹ <https://assets.ctfassets.net/4f3rgqwzdznj/6lwNDHjJZrLL1037KpMACg/01e44028bfe30f58f414a12dfeeb0e0c/20-Most-Expensive-Drugs-Q1-2021.pdf>

² Zgodnie z kursem NBP z dnia 2.12.2024 r. 1 dolar = 4,0827 zł

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Kod ICD-10: H16.0, obszar terapeutyczny: Choroby narządu wzroku

Neurotroficzne zapalenie rogówki (*Keratopatia Neurotroficzna, Neurotrophic keratitis, NK*) jest chorobą oka, w której uszkodzenie nerwu trójdzielnego zaopatrującego powierzchnię oka powoduje utratę czucia i ubytki, a to z kolei powoduje wewnątrzkomórkowy obrzęk, zaburzenia gojenia nabłonka, utratę komórek oraz owrzodzenia.

Etiologia i patogenez

Przyczynami NK mogą być: choroby infekcyjne, oparzenia, stosowanie soczewek kontaktowych, przewlekłe leczenie miejscowe, porażenie nerwu V oraz choroby układowe.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

NK można podzielić na trzy stadia, z których stadium 1. to zmiany nabłonka rogówki (tj. choroba łagodna), stadium 2. to utrzymujące się ubytki nabłonka (tj. choroba umiarkowana), a stadium 3. to owrzodzenie rogówki z zajęciem zrębu (tj. choroba ciężka).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Neurotroficzne zapalenie rogówki jest klasyfikowane jako rzadka choroba, z szacowaną częstością występowania mniejszą niż 1,6/10 000 przypadków. Ocenia się, że do NK dochodzi u średnio 6% przypadków opryszczkowego zapalenia rogówki (HSV), 12,8% przypadków półpaścowego zapalenia (VZV), 2,8% pacjentów po operacji z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego.

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Oxervate stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Choroby narządów zmysłu B30-B30.9, H00-H02.8, H02.82-H02.9, H03.0-H05.329, H05.34-H05.419, H05.8-H06.3, H10-H11.9, H13-H13.8, H15-H22.8, H25-H28.8, H30-H36.8, H40-H40.9, H42-H44.539, H44.8-H55.89, H57-H58.9, H60-H62.8, H71-H75.83, H80-H83.93, H90-H91, H91.1-H94.83, Q16-Q16.9, R43-R44.9, Z01.0-Z01.12, Z13.5, Z41.3, Z52.5, Z82.1-Z82.2, Z83.5-Z83.6, Z94.7, Z97.3-Z97.4 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii H16.0. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

Źródło: TLK Oxervate 2021

3.2. Liczebność populacji

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia (pismo znak: PLD.45340.1749.2024.2.AD z dnia 23.08.2024 r.) dla produktu leczniczego Oxervate nie wydano dotychczas zgody na refundację.

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób dorosłych w Polsce chorych na neurotroficzne zapalenie rogówki.

W ramach prac otrzymano opinię od 1 eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Anny Machalińskiej – Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie okulistyki.

W opinii wskazano, że dotychczas nie opublikowano badań, które określałyby częstość występowania NK wśród polskich pacjentów. W literaturze światowej NK klasyfikowana jest jako choroba rzadka (ORPHA: 137596, www.orpha.net), w związku z czym dane epidemiologiczne dotyczące tej choroby są ograniczone. W literaturze międzynarodowej szacuje się, że keratopatia neurotroficzna występuje u około 11 na 10 000 osób w populacji ogólnej (Saad 2019).

Terapia produktem leczniczym Oxervate we wskazaniu: Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych, była przedmiotem oceny

Agencji w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) w 2021 r.³ Zgodnie z raportem TLK *populację docelową oszacowano na 620-4643 osób* przy przyjęciu niższej chorobowości niż wskazana przez eksperta Agencji. W ramach prac nad niniejszym raportem, przy wykorzystaniu założeń z raportu TLK i danych GUS z 31.12.2023 r.⁴ liczebność populacji oszacowano na 616 – 4619 osób. Szczegóły przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w rozdziale 10.

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0024.pdf

⁴ <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2024,3,18.html>

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego

Nazwa produktu	Oxervate (cenegermina)
Zawartość opakowania	20 mikrogramów/ml cenegerminy krople do oczu, roztwór
Skład jakościowy i ilościowy	Jeden ml roztworu zawiera 20 mikrogramów cenegerminy (rekombinowana postać ludzkiego czynnika wzrostu nerwów wytwarzanego w Escherichia Coli)
Postać farmaceutyczna	Krople do oczu, roztwór
Wskazania	Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych.
Dawkowanie	Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez okulistę lub członka fachowego personelu medycznego z przygotowaniem okulistycznym. Dawkowanie Dorośli: Zalecana dawka produktu leczniczego OXERVATE to jedna kropla, podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 6 razy na dobę w odstępach co 2 godziny, począwszy od rana w ciągu 12 godzin. Leczenie należy kontynuować przez osiem tygodni. Pacjenci z zakażeniem oka powinni być leczeni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym OXERVATE. W razie pominięcia dawki leczenie należy kontynuować bez zmian i podać kolejną dawkę o zaplanowanej porze. Pominiętą dawkę można podać później, w ciągu 12 godzinnego terminu ważności fiołki używanej danego dnia. Pacjenci powinni być poinstruowani, aby podczas podawania produktu leczniczego nie zakraplać więcej niż jednej kropli do chorego oka (oczu).
Podmiot odpowiedzialny	Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino, 12 20122 Milano Włochy
Status leku sierocego	Tak
Lek dodatkowo monitorowany	Nie
Inne informacje	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie.

Źródło: ChPL Oxervate (dostęp: 8.11.2024 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia (pismo znak: PLD.45340.1749.2024.2.AD z dnia 23.08.2024 r.) produkt leczniczy Oxervate (cenegermina) nie był wcześniej finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego.

Terapia produktem leczniczym Oxervate we wskazaniu: leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych, była przedmiotem oceny Agencji w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) w 2021 r.⁵ Rada Przejrzystości w opinii nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 r. zarekomendowała rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej Oxervate w ww. wskazaniu.⁶ Ostatecznie produkt znalazł się na Wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej Prezesa Agencji z dnia 26 sierpnia 2021 r.⁷

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0024.pdf

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Wykaz_TLK.pdf

5. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. Anny Machalińskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie okulistyki. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Stanowisko eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie okulistyki
Sposób dawkowania produktu Oxervate	1 kropla 6xdziennie co 2 h przez 8 tygodni.
Jak długo można/należy prowadzić terapię ocenianym lekiem?	Standardowo kontrolowaną terapię należy prowadzić przez 8 tygodni z następowym okresem wizyt kontrolnych.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<p><i>Krople z surowicy autologicznej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nie mają zastosowania u pacjentów: z aktywnym zapaleniem ogólnoustrojowym, infekcją, niedokrwistością, dyskracją krwi oraz u tych, u których nie ma możliwości uzyskania krwi żyłnej - Z uwagi na pochodzące z surowicy autoprzeciwciała oraz cytokiny prozapalne, zwiększają ryzyko negatywnych skutków ubocznych u pacjentów z chorobami współistniejącymi - Wymagają częstego i regularnego pobierania krwi od pacjentów - Wymagają zaawansowanego procesu przygotowawczego oraz przechowywania w kontrolowanych warunkach. Ze względu na konieczność współpracy z laboratorium, czas oczekiwania na preparat jest wydłużony, a proces przygotowania wiąże się z dodatkowymi kosztami. Te czynniki ograniczają dostępność leczenia, zwłaszcza w ośrodkach o mniejszym stopniu specjalizacji <p><i>Krople z insuliny:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sugerowane stężenie, rodzaj i częstotliwość dawkowania insuliny wymagają dalszych badań i standaryzacji
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>Aby poprawić sytuację pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki, w systemie ochrony zdrowia mogłyby zostać wdrożone następujące rozwiązania:</p> <p><i>Ułatwienie dostępu do kosztownych terapii:</i> Wysokie koszty leczenia mogą stanowić barierę w leczeniu. Zwiększenie dostępności refundacji, wprowadzenie alternatywnych, tańszych terapii oraz wsparcie finansowe dla pacjentów mogłyby uczynić leczenie bardziej dostępnym. Zwiększenie świadomości i edukacja: Większa świadomość neurotroficznego zapalenia rogówki wśród lekarzy pierwszego kontaktu oraz okulistów jest kluczowa. Wczesne rozpoznanie i skierowanie pacjenta do odpowiedniego specjalisty zwiększa szanse na skuteczne leczenie.</p> <p><i>Poprawa dostępu do specjalistycznej opieki:</i> Neurotroficzne zapalenie rogówki wymaga leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach, a dostęp do takich placówek może być utrudniony, zwłaszcza w rejonach wiejskich lub o mniejszych zasobach. Rozwój sieci ośrodków referencyjnych mogłyby pomóc w łatwiejszym dotarciu pacjentów do specjalistów.</p> <p><i>Większe wsparcie dla badań i innowacji:</i> Zwiększenie nakładów na badania naukowe nad neurotroficznym zapaleniem rogówki oraz nad nowymi terapiami mogłyby prowadzić do opracowania bardziej efektywnych i tańszych metod leczenia. Programy wsparcia badań klinicznych i inwestycje w rozwój nowych technologii mogą poprawić dostępność leczenia oraz skuteczność terapii.</p>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<p>Głównym potencjalnym problemem w związku ze stosowaniem ocenianej technologii jest koszt leczenia Cenegerminą. Wysokie koszty leku oraz konieczność regularnych wizyt pacjentów w specjalistycznych ośrodkach okulistycznych, które oferują to leczenie, ograniczają jego szerokie zastosowanie.</p> <p>Innym z potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii jest przechowywanie Cenegerminy. Lek musi być przechowywany w zamrażarce, a przed użyciem musi być rozmrożony przez około 30 minut w temperaturze pokojowej. Dodatkowo, wieloetapowy proces aplikacji kropli z wielodawkowej fiolki niesie ryzyko zanieczyszczenia.</p> <p>Przed zastosowaniem Cenegerminy należy koniecznie wyleczyć każdą aktywną infekcję oka. Jeśli w okresie leczenia wystąpi zakażenie oka, należy wstrzymać podawanie Cenegerminy do czasu całkowitego ustąpienia stanu zapalnego.</p> <p>Z uwagi na fakt, iż Cenegermina jest czynnikiem wzrostu, istnieje teoretyczne prawdopodobieństwo, że może ona wpływać na wystąpienie wzrostu nowotworowego w obszarze oka/aparatu ochronnego oka. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem nowotworu oka zarówno w trakcie leczenia Cenegerminą, jak i po jego zakończeniu.</p> <p>- Sheha H, Tighe S, Hashem O, Hayashida Y. Update On Cenegermin Eye Drops In The Treatment Of Neurotrophic Keratitis. Clin Ophthalmol. 2019 Oct 7;13:1973-1980. doi: 10.2147/OPHTH.S185184. PMID: 31631965; PMCID: PMC6789413.; Adams BS, Patel AR. Cenegermin. [Updated 2024 Mar 19]. In: StatPearls</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie okulistyki
	[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573069/
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją ocenianej technologii?	<p>Możliwości nadużyć związane z objęciem refundacją ocenianej technologii mogą obejmować niewłaściwe wskazania do leczenia, co może prowadzić do nieuzasadnionych kosztów.</p> <p>Istnieje również ryzyko, że leczenie może być stosowane bez pełnej diagnostyki, a brak odpowiedniego nadzoru nad pacjentami może obniżyć skuteczność terapii. W związku z tym, stosowanie Cenegerminy powinno odbywać się wyłącznie w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu chorób rogówki, aby zapewnić odpowiednią diagnostykę i monitorowanie terapii. Konieczne jest również wprowadzenie ścisłych wytycznych oraz mechanizmów monitorujących stosowanie ocenianej technologii.</p>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<p>Pacjenci, którzy wcześniej nie byli leczeni lekiem Oxervate lub którzy stosowali konwencjonalne terapie niechirurgiczne bez oczekiwanej poprawy stanu miejscowego mogliby najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii.</p> <p>Cenegermin (Oxervate) mogłaby być bardziej korzystna jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki w stopniu 2. lub 3., u których przez ~2 tygodnie nie wystąpiła odpowiedź na inne konwencjonalne metody niechirurgicznego leczenia.</p> <p>Cenegermin (Oxervate): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of moderate (persistent epithelial defect) or severe (corneal ulcer) neurotrophic keratitis in adults [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 Jul. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603598/</p> <p>Sheha H, Tighe S, Hashem O, Hayashida Y. Update On Cenegermin Eye Drops In The Treatment Of Neurotrophic Keratitis. Clin Ophthalmol. 2019 Oct 7;13:1973-1980. doi: 10.2147/OPHTH.S185184. PMID: 31631965; PMCID: PMC6789413.</p>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci, którzy nie są w stanie spełnić wymagań dotyczących przechowywania leku - Pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub substancje pomocnicze wymienione na etykiecie - Pacjenci stosujący krople do oczu z kortykosteroidami lub konserwantami powinni tego unikać podczas stosowania Cenegerminy, ponieważ stosowanie kropli do oczu zawierających te substancje podczas leczenia Cenegerminą może potencjalnie spowolnić lub zakłócić gojenie rogówki. - Pacjenci z aktywnym stanem zapalnym oka - Pacjenci, którzy nie mają możliwości regularnego dojazdu na wizyty kontrolne, nie będą dobrymi kandydatami do leczenia Cenegerminą, ponieważ terapia ta wymaga ścisłego monitorowania i częstych wizyt w ośrodkach specjalistycznych. Leczenie Cenegerminą wiąże się z koniecznością regularnych ocen stanu pacjenta, co pozwala na monitorowanie efektów terapii i dostosowanie leczenia w razie potrzeby. Brak dostępu do takich wizyt może znacząco utrudnić skuteczne stosowanie tej technologii, ograniczając jej efektywność i bezpieczeństwo. <p>Cenegermin (Oxervate): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of moderate (persistent epithelial defect) or severe (corneal ulcer) neurotrophic keratitis in adults [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 Jul. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603598/</p> <p>Adams BS, Patel AR. Cenegermin. [Updated 2024 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573069/</p>
Kluczowe argumenty	<p>- <u>powinna być finansowana</u> ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego: Cenegermina ma unikalny mechanizm działania, który może wyleczyć neurotroficzne zapalenie rogówki, a nie tylko kontrolować objawy.</p>
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	<p>- nie powinna być finansowana ze środków publicznych: -</p> <p>W fazie II badania klinicznego REPARO Bonini et al. oceniali skuteczność rhNGF u 156 pacjentów z neurotroficzną keratopatią w stadium 2. lub 3. Badanie obejmowało trzy grupy: pacjentów otrzymujących rhNGF w dawkach 10 µg/ml i 20 µg/ml oraz grupę kontrolną, otrzymującą sam nośnik. Po 4 tygodniach leczenia wygojenie rogówki (definiowane jako zmniejszenie wielkości ubytku do <0,5 mm po wybarwieniu fluoresceiną) osiągnęło 19,6% pacjentów w grupie kontrolnej, podczas gdy w grupach leczonych rhNGF wyniki były wyraźnie wyższe: 54,9% w grupie 10 µg/ml i 58,0% w grupie 20 µg/ml. Po 8 tygodniach leczenia różnice były jeszcze bardziej widoczne. Wygojenie osiągnęło 43,1% pacjentów z grupy kontrolnej, w porównaniu do 74,5% w grupie otrzymującej rhNGF w dawce 10 µg/ml i 74,0% w grupie 20 µg/ml. W trakcie badania nie odnotowano istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Działania niepożądane, głównie oczne, miały charakter łagodny, przemijający i nie wymagały przerwania terapii. Dane te wskazują, że rhNGF w obu dawkach jest znacznie skuteczniejszy od samego nośnika w promowaniu gojenia rogówki u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką neurotroficzną keratopatią.</p> <p>W badaniu przeprowadzonym przez Plugfelder et al. w 11 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, wzięło udział 48 pacjentów z neurotroficzną keratopatią w stadium 2 lub 3. Pacjentów podzielono w stosunku 1:1 na dwie grupy: jedna otrzymywała Cenegerminę w dawce 20 µg/ml, a druga – sam nośnik. Wygojenie rogówki oceniano według dwóch definicji: standardowej, określonej jako zmniejszenie wielkości ubytku do <0,5 mm w najszerszym miejscu po wybarwieniu fluoresceiną, oraz bardziej restrykcyjnej (konserwatywnej), wymagającej całkowitego braku barwienia ubytku. Według definicji standardowej, w 8. tygodniu leczenia wygojenie osiągnęło 7 z 24 (29,2%) pacjentów w grupie kontrolnej (nośnik) w porównaniu do 16 z 23 (69,6%) pacjentów</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie okulistyki
	<p><i>stosujących Cenegerminę, co było istotne statystycznie. Przy zastosowaniu definicji konserwatywnej, po 4 tygodniach leczenia wygojenie zaobserwowano u 5 z 24 pacjentów (20,8%) w grupie kontrolnej i 13 z 23 (56,5%) w grupie leczonej Cenegerminą. Po 8 tygodniach wyniki te wynosiły odpowiednio 4 z 24 (16,7%) w grupie kontrolnej i 15 z 23 (65,2%) w grupie leczonej Cenegerminą. Również te wyniki były statystycznie istotne. Podsumowując, leczenie Cenegerminą znacząco zwiększyło wskaźnik wygojenia rogówki w porównaniu do samego nośnika u pacjentów z neurotroficzną keratopatią i niegojącymi się ubytkami rogówki.</i></p> <p>- Bonini, S., Lambiase, A., Rama, P., Sinigaglia, F., Allegretti, M., Chao, W., ... Torrao, L. (2018). Phase 2 Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. <i>Ophthalmology</i>. doi:10.1016/j.ophtha.2018.02.0</p> <p>- Pflugfelder, S. C., Massaro-Giordano, M., Perez, V. L., Hamrah, P., Deng, S. X., Espandar, L., ... Dana, R. (2019). Topical Recombinant Human Nerve Growth Factor (Cenegermin) for Neurotrophic Keratopathy: A Multicenter Randomized Vehicle-Controlled Pivotal Trial. <i>Ophthalmology</i>. doi:10.1016/j.ophtha.2019.08.020</p>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 29.11.2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);

strony towarzystw naukowych

- Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (<https://www.pto.com.pl/>);
- European Society of Ophthalmology (<https://soevision.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: cenegermin i neurotrophic Keratitis, neurotroficzne zapalenie rogówki.

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2016 r., ze względu na fakt, że Oxervate został dopuszczony do obrotu w Europie w 2017 r.

Odnaleziono 1 dokument prezentujący konsensus ekspertów ze Stanów Zjednoczonych z 2021 r. Konsensus został opracowany z wykorzystaniem zwalidowanej metodyki RAND/UCLA⁸ ze zmodyfikowanym panelem Delphi.

Według 11-osobowego panelu ekspertów cenegermina jest jedną z optymalnych form leczenia pacjentów z 2. i 3. stadium neurotroficznego zapalenia rogówki. Oprócz cenegerminy panel, w przypadku pacjentów w 2. stadium choroby, zarekomendował stosowanie miejscowych antybiotyków bez konserwantów, inhibitorów metaloproteinaz macierzy, takich jak tetracykliny, soczewek terapeutycznych, świeżo mrożonej błony owodniowej.

W przypadku 3. stadium choroby dodatkowo do terapii zalecanych w stadium 2., panel zarekomendował zastosowanie syntetycznego kleju tkankowego, przeszczep błony owodniowej i neurotyzację rogówki.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Konsensus Ekspertów 2021 (USA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Independent Medical Education Grant od Dompé US, Inc</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> każdy z ekspertów wymienił potencjalne źródła konfliktu</p>	<p>Panel ekspertów wskazał potencjalne opcje leczenia neurotroficznego zapalenia rogówki.</p> <p>Panel wskazał, że dla wszystkich stopni zaawansowania neurotroficznego zapalenia rogówki (NK) optymalnym jest w miarę możliwości zaprzestanie stosowania miejscowo leków zawierających konserwanty. Niemniej panel zdaje sobie sprawę, że niektóre leki nie mają odpowiedników niezawierających środków konserwujących. W takiej sytuacji panel zalecił zmniejszenie dawki leków.</p> <p>Dla wszystkich pacjentów z NK bez względu na stopień zaawansowania optymalną formą terapii (monoterapii lub terapii skojarzonej, w zależności od sytuacji) może być:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niezawierające konserwantów sztuczne łzy lub produkty nawilżające (w tym żele i maści) - zamknięcie punktów łzowych - łzy z surowicy autologicznej/ osocza bogatopłytkowego/ krwi pępowinowej <p>W przypadku pacjentów w 2. stadium choroby panel wskazał również jako optymalne stosowanie cenegerminy, miejscowych antybiotyków bez konserwantów, inhibitorów metaloproteinaz macierzy, takich jak tetracykliny, soczewek terapeutycznych, świeżo mrożonej błony owodniowej.</p> <p>W przypadku 3. stadium choroby dodatkowo do terapii zalecanych w stadium 2., panel zarekomendował zastosowanie syntetycznego kleju tkankowego, przeszczep błony owodniowej i neurotyzację rogówki.</p> <p><u>Kategorie dowodów:</u> Wytyczne stanowią konsensus ekspertów opracowany z wykorzystaniem zwalidowanej metodyki RAND/UCLA ze zmodyfikowanym panelem Delphi.</p>

Skróty: NK – neurotroficzne zapalenie rogówki

⁸ https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/appropriateness.html

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych technologii lekowej Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony 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/>
- 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>
- Szwecja - <http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen>.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 29.11.2024 r. z użyciem słów kluczowych: Oxervate odnaleziono 1 pozytywną (HAS 2018) oraz jedną pozytywną warunkową (CADTH 2022) rekomendację refundacyjną dla leku Oxervate w leczeniu umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych. Ponadto odnaleziono rekomendację niemiecką G-BA 2018, w której wskazano na niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania Oxervate w powyższej populacji.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2018 rzeczywiste korzyści ze stosowania Oxervate zostały ocenione na znaczne. Określono, że Oxervate jest lekiem pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim (owrzodzenie rogówki) neurotroficznym zapaleniem rogówki, u których konwencjonalne terapie stosowane wcześniej (w szczególności unikanie produktów toksycznych i nawilżanie) okazały się niewystarczające. Przepisywanie leku Oxervate zostało zarezerwowane dla warunków szpitalnych.

W pozytywnej warunkowo rekomendacji CADTH 2022 zaznaczono, że aby cenegermina została uznana za opłacalną, wymagana jest redukcja jej ceny o co najmniej 95%. Jako warunki refundacji wskazano m.in.: niepowodzenie wcześniejszego leczenia niechirurgicznego, brak wcześniejszego leczenia cenegerminą, czas trwania terapii 8 tyg., obniżenie ceny.

Dodatkowo na stronie NICE odnaleziono informację opublikowaną 18 lipca 2018 r., wskazującą, że wycofano wytyczne ze względu na fakt, że Oxervate nie jest już dostępny w Wielkiej Brytanii⁹. W ramach wcześniejszej oceny NICE cenegermina nie była zalecana do leczenia umiarkowanego lub ciężkiego neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych ze względu na nieznaną długoterminowe skutki działania leku oraz niepewność analizy kosztów-efektywności (TLK2021). Jednocześnie na stronie szkockiego SMC również poinformowano, że w styczniu 2020 r. wygasła licencja na dystrybucję Oxervate w Wielkiej Brytanii. Zgodnie z zasadami funkcjonowania SMC wytyczne zostały usunięte ze strony internetowej.

Tabela 4. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Oxervate

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022 (Kanada)	Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki)	Rekomendacja pozytywna warunkowa W 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach fazy II (NGF0212, N = 156; NGF0214, N = 48) przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim NK, statystycznie istotnie więcej pacjentów leczonych cenegerminą niż nośnikiem wykazywało gojenie rogówki. W badaniu NGF0212 gojenie rogówki w 4. tygodniu odnotowano u 29 pacjentów (58,0%) w grupie cenegerminy i 10 pacjentów (19,6%) w grupie nośnika (różnica między grupami 38,4%; 97,06%

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta532>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych	<p>CI: 18,96; 57,83; $p < 0,001$). W badaniu NGF0214 gojenie rogówki w 8. tygodniu odnotowano u 16 pacjentów (69,6%) w grupie cenegerminy i 7 pacjentów (29,2%) w grupie nośnika (różnica między grupami 40,4%; 95% CI: 14,2; 66,6; $p = 0,006$). Jednak wpływ cenegerminy na jakość życia pacjentów związaną ze zdrowiem (HRQoL), pogorszenie stanu i nawrót choroby pozostają niepewne. CDEC stwierdziło, że cenegermina spełniła niektóre z potrzeb wskazanych przez pacjentów poprzez osiągnięcie gojenia rogówki u niektórych pacjentów bez konieczności interwencji chirurgicznej. Chociaż pacjenci zidentyfikowali potrzebę leczenia, które również zmniejszyłoby obciążenie NK i poprawiło HRQoL, dowody w tym zakresie nie były dostępne. Przy przyjęciu ceny cenegerminy przedstawionej przez sponsora, ICUR wyniósł 1 368 740 USD w porównaniu z chirurgicznym zszyciem powiek. Cenegermina stanowiła terapię zdominowaną przez przeszczep błony owodniowej (AMT) ze względu na brak dodatkowych korzyści (tj. obie metody leczenia zapewniły taką samą liczbę QALY, a koszty AMT były o 114 597 USD niższe). Cenegermina nie jest zatem opłacalna przy progu opłacalności wynoszącym 50 000 USD za QALY dla wskazanej populacji Health Canada. Aby cenegermina została uznana za opłacalną, wymagana jest redukcja ceny o co najmniej 95%.</p> <p>Warunki refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do terapii mogą być włączeni pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> ○ po niepowodzeniu wcześniejszych niechirurgicznych terapii ○ nieleczeni wcześniej cenegerminą bez względu na wcześniejsze efekty leczenia ○ leczenie powinno trwać maksymalnie 8 tyg. ○ znajdujący się pod opieką specjalisty od chorób rogówki z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu NK lub pod opieką okulisty, jeśli terapia prowadzona jest wspólnie ze specjalistą od chorób rogówki • cenegerminy nie można stosować w skojarzeniu z miejscowymi lekami okulistycznymi poza antybiotykami niezawierającymi konserwantów i/lub miejscowo stosowanymi kroplami przeciwwirusowymi • obniżenie ceny.
HAS 2018 (Francja)		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rzeczywiste korzyści ze stosowania Oxervate zostały ocenione na znaczne.</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazanie wyższości cenegerminy nad placebo (substancją pomocniczą pełniącą rolę nawilżającą) pod względem odsetka pacjentów z całkowitym wyleczeniem po 4 lub 8 tygodniach, • umiarkowany efekt cenegerminy w zakresie zachorowalności w porównaniu z placebo, • brak danych porównawczych po 8 tygodniach leczenia, • brak skuteczności w zakresie poprawy ostrości wzroku i jakości życia, • brak alternatyw terapeutycznych dla stadiów 2. (przetrwałe zmiany nabłonkowe) i 3. (owrzodzenie rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki, OXERVATE 20 µg/ml roztwór kropli do oczu zapewnia niewielką poprawę świadczonych usług medycznych (ASMR IV) w leczeniu neurotroficznego zapalenia rogówki. <p>Jest mało prawdopodobne, aby Oxervate miał wpływ na zdrowie publiczne.</p> <p>Miejsce w strategii terapeutycznej: Oxervate jest lekiem pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim (owrzodzenie rogówki) neurotroficznym zapaleniem rogówki, u których konwencjonalne terapie stosowane wcześniej (w szczególności unikanie produktów toksycznych i nawilżanie) okazały się niewystarczające. Przepisywanie leku Oxervate zostało zarezerwowane dla warunków szpitalnych.</p>
G-BA 2018 aktualizacja 2020 (Niemcy)		<p>Wskazano na niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania leku Oxervate w omawianej populacji</p> <p>W celu oceny zakresu dodatkowych korzyści cenegerminy w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych przedstawiono wyniki badań NGF0212 i NGF0214. W badaniach cenegerminę porównywano z nośnikiem, którego skład jest w przybliżeniu porównywalny ze składem płynu łzowego. W wytycznych nie wskazano technologii alternatywnych.</p> <p>Populacje docelową oszacowano na ok. 1730-3170 pacjentów. Koszt rocznej terapii lekiem Oxervate oszacowano na 21 319,12 € (91 508,06 zł¹⁰). W podsumowaniu wskazano na niepewność danych epidemiologicznych.</p>

Skróty: NK – neurotroficzne zapalenie rogówki

¹⁰ Zgodnie z kursem NBP z dnia 2.12.2024 r. 1 euro = 4,2923 zł

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2024.79), obecnie brak jest leków finansowanych ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

W odnalezionym Konsensusie Ekspertów z 2021 r. u pacjentów bez względu na stopień neurotroficznego zapaleniem rogówki zaleca się stosowanie sztucznych łez, niezawierających konserwantów, zamknięcie punktów łzowych i stosowanie kropeł z osocza bogatopłytkowego/ surowicy autologicznej czy krwi pępowinowej. W przypadku pacjentów w 2. stadium choroby, zarekomendowano, oprócz analizowanej technologii, stosowanie miejscowych antybiotyków bez konserwantów, inhibitorów metaloproteinaz macierzy, takich jak tetracykliny, soczewek terapeutycznych, świeżo mrożonej błony owodniowej. W przypadku 3. stadium choroby rekomendowane są dodatkowo: syntetyczny klej tkankowy, przeszczep błony owodniowej i neurotyzacja rogówki.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznej prof. Anny Machalińskiej aktualnie u pacjentów w analizowanym wskazaniu stosuje się krople z surowicy autologicznej lub krople z insuliny. Niemniej ekspert wymieniła liczne ograniczenia możliwości stosowania kropli z surowicy autologicznej, które zmniejszają jej dostępność zwłaszcza w ośrodkach o mniejszym stopniu specjalizacji. Jednocześnie w odniesieniu do kropli z insuliny podkreśliła, że zarówno stężenie, rodzaj i częstotliwość dawkowania wymagają dalszych badań i standaryzacji.

W wytycznych HAS z 2018 r. wskazano, że w praktyce stosuje się również surowice autologiczne, ponieważ mogą one mieć wpływ na przyczynę choroby w podobny sposób jak cenegermina, ale nie ma wystarczających danych klinicznych, aby potwierdzić ich zastosowanie. Surowice autologiczne są również niedostępne w niektórych krajach, co ogranicza ich stosowanie w badaniach międzynarodowych.

W związku z powyższym wg analityków Agencji, powyższe technologie trudno uznać za standardową, refundowaną terapię stosowaną w analizowanej populacji, która zostanie zastąpiona przez Oxervate.

Szczegółowe stanowisko eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Stanowisko eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p>- Krople z surowicy autologicznej*, powszechnie stosowane w rozcieńczeniu 20%, są uważane są za jedną z najskuteczniejszych opcji leczenia neurotroficznego zapalenia rogówki. Pierwsze doniesienia na temat skuteczności 20% kropli z surowicy własnej w leczeniu nawracających ubytków nabłonka rogówki związanych z keratopatią neurotroficzną pojawiły się na przełomie XX i XXI wieku [Tsubota, 1999¹¹; Young 2004¹²]. Wykazano, iż surowica własna zawiera szereg czynników wzrostu, witamin oraz immunoglobulin w stężeniach wielokrotnie wyższych niż we łzach pacjenta [Matsumoto, 2004¹³]. Krople z surowicy autologicznej pomagają w regeneracji nabłonka rogówki oraz wykazują pewną poprawę w zakresie czucia rogówkowego [Fu, 2024]¹⁴.</p> <p>- Krople z insuliny mogą być stosowane w leczeniu nawracających ubytków nabłonka rogówki związanych z neurotroficzną keratopatią oraz po oparzeniach chemicznych [Jaworski, 2024]. Zwykle jest to terapia drugiego rzutu, gdy autologiczne krople z surowicy własnej pacjenta nie przynoszą poprawy. W niektórych specyficznych przypadkach, insulina może być rozważana jako opcja terapeutyczna pierwszego rzutu [Jaworski, 2024]¹⁵.</p>

*technologia wskazana przez eksperta jako najskuteczniejsza

W raporcie TLK z 2021 r. wskazano, że *nie określono aktywnego leku porównawczego*. Przedstawiono natomiast podsumowanie opcji alternatywnych na podstawie EMA.

Wskazano, że w cięższych przypadkach, gdy rozwija się owrzodzenie rogówki (stadium 3), terapia ma na celu zapobieganie lub zatrzymanie perforacji rogówki w celu zachowania wzroku. Sztuczne łzy niezawierające konserwantów są stosowane na wszystkich etapach zaawansowania choroby, aby poprawić integralność powierzchni rogówki. Zaleca się stosowanie miejscowych kropli do oczu z antybiotykiem w celu zapobiegania

¹¹ Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999 Oct;106(10):1984-9. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90412-8. PMID: 10519596.

¹² Young AL, Cheng AC, Ng HK, Cheng LL, Leung GY, Lam DS. The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects. *Eye (Lond)*. 2004 Jun;18(6):609-14. doi: 10.1038/sj.eye.6700721. PMID: 15184926

¹³ Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, Tsubota K. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology*. 2004 Jun;111(6):1115-20. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.10.019. PMID: 15177961.

¹⁴ Fu L, Zeppieri M. Corneal Neurotization. [Updated 2024 Sep 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK608000>

¹⁵ Jaworski M, Lorenc A, Leszczyński R, Mrukwa-Kominek E. Topical Insulin in Neurotrophic Keratopathy: A Review of Current Understanding of the Mechanism of Action and Therapeutic Approach. *Pharmaceutics*. 2024; 16(1):15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010015>

zakażeniu oczu przez NK w stadiach 2 i 3. Różne krople do oczu otrzymane z surowicy autologicznej, surowicy krwi pępowinowej i osocza bogatopłytkowego, były stosowane do wspomaganie gojenia rogówki ze względu na wysokie stężenie czynników wzrostu.

Niefarmakologiczne leczenie NK obejmuje terapeutyczne soczewki kontaktowe rogówkowe lub twardówkowe (bandażowe) w przypadku PED (trwałe ubytki nabłonka). Noszenie soczewek kontaktowych może jednak zwiększać ryzyko wtórnych infekcji.

Zabiegi chirurgiczne są zarezerwowane dla przypadków opornych. Częściowy lub całkowity tarsorrhaphy (tj. nieinwazyjny zabieg chirurgiczny wykonywany w celu częściowego zamknięcia powiek) służy do pokrycia PED i wspomaganie gojenia. Alternatywnie, zamknięcie powiek można osiągnąć za pomocą sprężyny powiekowej lub wstrzyknięcia toksyny botulinowej A do mięśnia podnoszącego powieki. Ponadto płat spojówkowy jest w stanie przywrócić integralność powierzchni oka i zapewnić metaboliczne i mechaniczne wsparcie gojenia rogówki. Zarówno tarsorrhaphy, jak i płat spojówkowy, są skutecznymi zabiegami chirurgicznymi promującymi gojenie rogówki, ale mają słaby efekt kosmetyczny i wpływają na funkcję widzenia.

Przeszczep błony owodniowej jest krótkoterminową opcją leczenia opornych na leczenie neurotroficznych owrzodzeń rogówki. W przypadku mniejszych perforacji można zastosować klej cyjanoakrylowy, natomiast większe ubytki wymagają keratoplastyki lamelarniej lub penetrującej. Wskaźnik powodzenia przeszczepów rogówki u pacjentów z NK jest jednak niski ze względu na brak wsparcia troficznego, co w konsekwencji prowadzi do słabego gojenia się ran i ryzyka nawrotu PED. (...)

Zgodnie z wytycznymi refundacyjnymi CADTH 2022 pomimo dostępu do różnych opcji terapeutycznych, nie wszyscy pacjenci reagują na dostępne metody leczenia i mogą stać się oporni na obecne schematy leczenia. Istnieje również zapotrzebowanie na terapie, które nie opierają się na interwencji chirurgicznej, co eliminuje związane z nią ryzyko.

W wytycznych HAS 2018 wskazano, że w leczeniu ciężkiego neurotroficznego zapalenia rogówki są stosowane soczewki twardówkowe i techniki chirurgiczne (błony owodniowe, pokrycie spojówki, tarsorrhaphy). Powinny być one stosowane w ostateczności, ponieważ są inwazyjne, prowadzą do obniżenia ostrości wzroku, zmętnienia i bliznowacenia oraz niosą ze sobą ryzyko powikłań infekcyjnych lub są bardzo nieestetyczne. Działając na rekonstrukcję rogówki, cenegermina umożliwiłaby uniknięcie stosowania tych technik, więc nie można ich uznać za klinicznie istotne komparatory.

Reasumując należy podkreślić, iż brak jest jednoznacznych zaleceń w zakresie pozycjonowania poszczególnych terapii oraz zarejestrowanych produktów leczniczych innych niż Oxervate. Możliwości terapeutyczne zależą w dużym stopniu od ośrodka i/lub stanu/ preferencji pacjenta.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 8 listopada 2024 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci dorośli z neurotroficznym zapaleniem rogówki	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań. Pacjenci w stadium I. neurotroficznego zapalenia rogówki*
Interwencja	Cenegerminum, krople do oczu, roztwór, 20 mcg/ml	Nie ograniczono.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Oxervate w analizowanej populacji pacjentów.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytucznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej. Włączano badania o liczebności > 5 pacjentów.	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

*Biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne produktu Oxervate tj. leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych oraz informację uzyskaną od MZ, iż przedmiotowy wniosek dotyczy pacjenta z owrzodzeniem rogówki, czyli ciężkiego stadium choroby (III. stadium zaawansowania), z przeglądu wykluczono badania dot. stadium I. neurotroficznego zapalenia rogówki (zmiana nabłonka rogówki).

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne Roumeau 2022, Luo 2024 oraz 2 badania RCT Bonini 2018, Pflugfelder 2020. Dodatkowo przedstawiono główne wyniki odnalezionych prospektywnych badań obserwacyjnych oraz badań retrospektywnych.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Przeglądy systematyczne

Rameau 2022

Cel: ocena skuteczności farmakologicznych i chirurgicznych metod leczenia neurotroficznego zapalenia rogówki (NK).

Metodyka: celem odnalezienia badań dotyczących efektywności różnych metod leczenia NK przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Cochrane Library, Embase, ClinicalTrial.gov i ScienceDirect. Do przeglądu włączano badania prospektywne i retrospektywne z populacją składającą się co najmniej z 10 pacjentów. Wykonano metaanalizę efektów losowych z punktami końcowymi dotyczącymi gojenia rogówki (pierwszorzędowy punkt końcowy), czasu do całkowitego wygojenia i zmian ostrości wzroku pomiędzy wartościami wyjściowymi i po leczeniu (drugorzędowe punkty końcowe), stratyfikowane według rodzaju leczenia.

Wyniki: Do metaanalizy włączono 20 badań, obejmujących łącznie 571 pacjentów i 5 metod leczenia (2chirurgiczne i 3 niechirurgiczne). Do chirurgicznych metod zaliczono przeszczep błony owodniowej (AMT) i neurotyzację, zaś do niechirurgicznych krople do oczu z rekombinowaną postacią ludzkiego czynnika wzrostu (cenegerminą) oraz autologiczną surowicę (AS). Wyżej wymienione metody zdefiniowano jako specyficzne terapie (ang. *specific treatments*). Do niespecyficznych metod zaliczono środki nawilżające (lubrykanty).

Odsetek pacjentów uzyskujących wygojenie rogówki nie różnił się pomiędzy ocenianymi specyficznymi metodami leczenia:

- krople do oczu z rekombinowaną postacią ludzkiego czynnika wzrostu, tj. cenegerminą: 75% [95%CI: 46; 104];
- autologiczna surowica (AS): 92% [95%CI: 86; 98];
- neurotyzacja: 99% [95%CI: 95; 103];
- przeszczep błony owodniowej (AMT): 86% [95%CI: 78; 94].

Powyższe wyniki obarczone były znaczną heterogenicznością ($I^2 > 60\%$).

Wszystkie specyficzne terapie charakteryzowały się większym odsetkiem pacjentów z całkowitym wygojeniem rogówki w porównaniu do nieswoistego leczenia (głównie preparatów nawilżających) – odsetki te wyniosły 92% i 87% odpowiednio dla zabiegów chirurgicznych i terapii farmakologicznych w porównaniu do 23% w przypadku niespecyficznego leczenia z zastosowaniem lubrykantów.

W przypadku trzech terapii średni czas do całkowitego wygojenia był krótszy niż 1 miesiąc i wynosił 24,2 dni (95%CI: 5,4; 43,1) dla NGF, 27,6 dni (95%CI: 15,2; 40,0) w przypadku AS oraz 16,4 dni (95%CI: 11,1; 21,7) dla AMT. Dla neurotyzacji czas ten był dłuższy i wynosił 117 dni (95%CI: 28,8; 205,2).

Jedynie zastosowanie NGF i AMT wykazało istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku o 0,54 dla NGF i 0,51 dla AMT.

Wnioski: metaanaliza wykazała, że wszystkie specyficzne metody leczenia skutkowały większym odsetkiem całkowitego wyleczenia niż metody niespecyficzne, tj. głównie lubrykanty. Wszystkie specyficzne terapie miały podobny odsetek chorych z całkowitym wyleczeniem. Neurotyzacja charakteryzowała się dłuższym czasem do całkowitego wygojenia niż inne specyficzne metody leczenia (NGF, AMT i AS), dla których czas ten wynosił poniżej jednego miesiąca. Tylko NGF i AMT poprawiały ostrość w porównaniu z wartością wyjściową.

Luo Tang 2024

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa czynnika wzrostu nerwów (NGF) w leczeniu neurotroficznego zapalenia rogówki.

Metodyka: Do przeglądu włączano badania opublikowane do stycznia 2024 r. Wyszukiwanie ograniczono wyłącznie do badań RCT w populacji osób dorosłych, w których grupę badaną stanowił NGF stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią standardową, a grupę kontrolną tradycyjne leczenie lub krople do oczu albo połączenie metod tradycyjnych/kropli do oczu z terapią standardową. Do ocenianych punktów końcowych należały: wskaźnik odpowiedzi na terapię, wskaźnik całkowitego wygojenia rogówki, poprawa widzenia oraz występowanie zdarzeń niepożądanych.

Wyniki: Do metaanalizy włączono 4 badania, obejmujące łącznie 293 pacjentów: Pflugfelder 2020, Bonini 2018a, Bonini 2018b i Li 2011. W badaniu Li 2011 oceniany był mysi czynnik wzrostu nerwów, w związku z czym na potrzeby niniejszego opracowania odstąpiono od opisu wskaźnika wygojenia rogówki, który oszacowano z uwzględnieniem tej publikacji. W ocenie pozostałych parametrów publikacja Li 2011 nie była uwzględniana, zatem ich wyniki przedstawiono poniżej.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała istotną statystycznie przewagę NGF nad terapią standardową w zakresie całkowitego wygojenia rogówki – szansa wystąpienia kompletnego wygojenia była 2-krotnie wyższa w grupie badanej względem ramienia komparatora (OR = 2,23, 95% CI: 1,41; 3,54).

Ponadto, w grupie eksperymentalnej leczonej NGF w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie statystycznie wyższy wskaźnik poprawy ostrości wzroku (OR = 1,97, 95% CI: 1,11; 3,47).

Z kolei w zakresie progresji choroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami (OR = 0,44, 95% CI: 0,17; 1,13). Podobne wnioski uzyskano w ramach analizy bezpieczeństwa (OR = 0,88; 95% CI: 0,50; 1,56).

Dla wyżej wymienionych punktów końcowych, wskaźnik heterogeniczności oszacowano na niski.

Wnioski: Metaanaliza wykazała znaczne korzyści z terapii z zastosowaniem NGF – leczenie to nie tylko jest skuteczne w gojeniu rogówki i poprawie ostrości wzroku, ale także zmniejsza częstość występowania progresji choroby i zdarzeń niepożądanych.

9.2.2. Badania RCT

Bonini 2018, Pflugfelder 2020

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oxervate oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach wieloośrodkowych, z grupą kontrolną otrzymującą nośnik (Bonini 2018, Pflugfelder 2020).

W obu badaniach cenegerminę w dawce 20 µg/ml podawano 6 razy na dobę, a okres stosowania wynosił 8 tygodni.

Do badania Pflugfelder 2020 włączono 48 pacjentów (średnia wieku 65±14 lat, zakres wieku: 33-94 lata) – 24 w grupie CEN i 24 w grupie nośnika. Głównym celem badania była ocena skuteczności leczenia, mierzona odsetkiem chorych, u których uzyskano wygojenie rogówki po 8 tygodniach leczenia (I-rzędowy punkt końcowy). W tym celu przyjęto dwie definicje wygojenia zmian neurotroficznych – tradycyjną (wielkość ubytku <0,5mm w najszerszym miejscu zmiany po wybarwieniu fluoresceiną) i bardziej konserwatywną (0 mm po wybarwieniu fluoresceiną w obszarze zmiany i brak innych przetrwałych wybarwień poza jej obszarem).

Do badania Bonini 2018 włączono łącznie 174 pacjentów (średnia wieku 61±16 lat, zakres wieku: 18-95 lat). Analizie poddano wyniki leczenia 156 pacjentów porównując dwa różne schematy dawkowania produktu OXERVATE (20 i 10 µg/ml cenegerminy) z nośnikiem (w każdej grupie badania po 52 pacjentów).

Podsumowanie charakterystyki powyższych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badań RCT

Parametr	Bonini 2018 (NGF0212)	Pflugfelder 2020 (NGF0214)
Rodzaj badania	RCT, II fazy, podwójnie zaślepione	RCT, II fazy, podwójnie zaślepione
Populacja	<p>Pacjenci z umiarkowanym (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkim (wrzód rogówki) neurotroficznym zapaleniem rogówki opornym na leczenie farmakologiczne</p> <p>- Odsetek pacjentów z poszczególnymi stadiami NK w ramionach wynosił: ramię z CER 20 µg/ml: stadium 2: 51,9%, stadium 3: 48,1%, ramię kontrolne: stadium 2: 53,8%, stadium 3: 46,2%.</p> <p>- Najczęstszymi wcześniejszymi terapiami były: miejscowe antybiotyki (61,5% w grupie rhNGF i 63,5% w grupie nośnika), sztuczne łzy/żele/maści (55,8% w grupie rhNGF i 50,0% w grupie nośnika), sztuczne łzy bez konserwantów/żele/maści (38,5% w grupie rhNGF i 46,2% w grupie nośnika), terapeutyczna soczewka kontaktowa (44,2% w grupie rhNGF i 21,2% w grupie nośnika).</p>	<p>Pacjenci z umiarkowanym (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkim (wrzód rogówki) neurotroficznym zapaleniem rogówki opornym na leczenie farmakologiczne</p> <p>- Większość pacjentów (33; 68,8%) miało stadium 2 NK, w tym 15 (62,5%) w grupie rhNGF w porównaniu do 18 (75,0%) w grupie nośnika. Stadium 3 miało 9 pacjentów (37,5%) w grupie rhNGF w porównaniu z 6 (25,0%) w grupie nośnika.</p> <p>- Większość pacjentów otrzymywała wcześniej leki okulistyczne: 91,3% w grupie rhNGF i 79,2% w grupie nośnika. Najczęstszymi wcześniejszymi lekami były: sztuczne łzy (39,1% w grupie rhNGF i 33,3% w grupie nośnika), gancyklowir (26,1% tylko w grupie rhNGF), moksyflokscyna (17,4% i 25,0%) oraz octan prednizolonu (39,1% i 16,7%).</p> <p>- Odsetek mężczyzn w poszczególnych ramionach wynosił: ramię z rhNGF: 41,7%, ramię kontrolne: stadium 2: 37,5%.</p>
Średni wiek pacjentów	61 +/- 16,2 lat	65 +/- 14 lat
Liczba pacjentów	CEN 20 µg/ml: 52; CER 10 µg/ml 52; Nośnik: 52	CEN: 24; Nośnik: 24
Długość leczenia	8 tygodni	8 tygodni [#]
Interwencja	CEN 20µg/ml, krople do oczu	CER 20µg/ml, krople do oczu
Komparator	nośnik (roztwór do oczu o takim samym składzie jak produkt badany, ale z wyłączeniem rhNGF)	nośnik (roztwór do oczu o takim samym składzie jak produkt badany, ale z wyłączeniem rhNGF)
Okres leczenia	8 tygodni*	8 tygodni [#]

Parametr	Bonini 2018 (NGF0212)	Pflugfelder 2020 (NGF0214)
Okres obserwacji	48 [^] lub 56 ^{^^} tygodni po zakończonym leczeniu	24 lub 32 tygodnie po zakończonym leczeniu
Utrata pacjentów	Spośród 156 zrandomizowanych pacjentów, łącznie 109 pacjentów (69,9%) przeszło do 48-tygodniowego okresu obserwacji. W sumie 52 pacjentów (33,3%) zostało przedwcześnie wycofanych z badania, w tym nieco więcej w aktywnych ramionach w porównaniu z nośnikiem (grupa z 10 µg/ml rhNGF: 36,5%, grupa z 20 µg/ml rhNGF: 36,5%, grupa kontrolna: 26,9%). Spośród 52 pacjentów, którzy zostali początkowo przydzieleni losowo do grupy kontrolnej podczas 8-tygodniowego okresu leczenia kontrolowanego, w sumie 23 pacjentów (44,2%) przydzielono losowo do niekontrolowanego okresu leczenia w tygodniu 8.: 10 pacjentów przydzielono losowo do grupy z rhNGF 10µg/ml i 13 pacjentów przydzielono losowo do grupy z rhNGF 20 µg/ml. Spośród tych 23 pacjentów, 22 pacjentów (95,7%) weszło do 56-tygodniowego okresu obserwacji: 9 pacjentów w grupie rhNGF 10 µg/ml i 13 pacjentów w grupie rhNGF 20 µg/ml. Badanie ukończyło łącznie 16 pacjentów (69,6%).	Łącznie 33 zrandomizowanych pacjentów (33/48=68,8%) ukończyło 8-tygodniowy okres leczenia kontrolowanego: 18 (18/24=75,0%) pacjentów w ramieniu z rhNGF i 15 (15/24=62,5%) pacjentów w grupie kontrolnej. 7 pacjentów z ramienia z nośnikiem uznano za niecałkowicie wyleczonych w 8 tygodniu i kontynuowali badanie w ramach niekontrolowanego okresu leczenia z rhNGF przez 8 tygodni. Dodatkowo, 6 pacjentów z grupy z nośnikiem przedwcześnie zakończyło okres leczenia kontrolowanego i kontynuowało badanie w ramach leczenia niekontrolowanego z rhNG. W związku z tym 13 pacjentów, przydzielonych losowo do początkowego leczenia nośnikiem, otrzymało co najmniej pojedynczą dawkę rhNGF w okresie leczenia niekontrolowanego.
Źródło finansowania	Dompé Farmaceutici SpA, Milan, Italy	Dompé Farmaceutici SpA, Milan, Italy

Skróty: CEN - cenegermina

[^]Okres obserwacji wynosił 48 tygodni dla pacjentów, którzy: - zostali początkowo zrandomizowani do ramion z rhNGF (10 µg/ml lub 20 µg/ml), niezależnie od tego, czy u pacjenta doszło do całkowitego wygojenia w 8. tygodniu - byli początkowo zrandomizowani do grupy kontrolnej, u których uzyskano wygojenie w 8. tygodniu.

^{^^}Okres obserwacji wynosił 56 tygodni dla pacjentów, którzy początkowo zostali zrandomizowani do ramienia z nośnikiem i, u których nie uzyskano wygojenia w 8. tygodniu. Pacjenci ci zostali losowo przydzieleni do leczenia rhNGF (10 µg/ml lub 20 µg/ml) przez 8 tygodni (od 8 tygodnia do 16 tygodnia) – określono to niekontrolowanym okresem leczenia.

Jeśli nie doszło do całkowitego wygojenia w 8. tygodniu, pacjenci, którzy byli przydzielani do grupy z nośnikiem podczas kontrolowanego okresu leczenia, kwalifikowali się do leczenia rhNGF 20 µg/ml podczas niekontrolowanego okresu leczenia. Pacjenci, całkowicie wyleczeni w 8. lub 16. tygodniu, z nawracającym PED lub owrzodzeniem rogówki, mogli otrzymać otwarte leczenie nawrotów cenegerminą przez 8 tygodni, według uznania badacza

* Wszyscy pacjenci całkowicie wyleczeni w 8. tygodniu (w tym ci otrzymujący aktywne leczenie) kwalifikowali się do innego cyklu leczenia w przypadku nawrotu w okresie obserwacji.

Zgodnie z oceną przeprowadzoną w skali z wykorzystaniem narzędzia Cochrane, w badaniu Pflugfelder 2020 zidentyfikowano niejasne ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). W przypadku domen „Randomizacja”, „Ukrycie kodu alokacji” i „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko oceniono jako niskie. W badaniu Bonini 2018 zidentyfikowano niejasne ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). W przypadku domen „Randomizacja”, „Ukrycie kodu alokacji” i „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko oceniono jako niskie

Wyniki

Skuteczność

Wyniki badania Pflugfelder 2020 wskazują na IS przewagę CEN vs nośnik (grupa kontrolna) w zakresie wygojenia przetrwałego ubytku nabłonka (PED) lub owrzodzenia rogówki po 8 tyg. leczenia (69,6% vs 29,2%; różnica między grupami 40,4%; 95% CI: 14,2; 66,6; p = 0,006).

Podobnie, znamienne różnice na korzyść ocenianej interwencji uzyskano stosując bardziej konserwatywną definicję wygojenia zmian neurotroficznyc (65,2% vs 16,7%; różnica między grupami 48,6%; 95% CI: 24; 73,1; p <0,001). Różnica między grupami osiągnęła istotność statystyczną już po 4 tygodniach leczenia.

W porównaniu z grupą kontrolną leczenie cenegerminą wiązało się także ze znamionym zmniejszeniem wielkości zmiany oraz redukcją progresji choroby w ciągu 8 tygodni leczenia. Nie odnotowano IS różnic w odniesieniu do II-rzędowych punktów końcowych tj. średniej zmiany BCDVA (ang. Best Corrected Distance Visual Acuity Score) od wizyty początkowej do tygodnia 8; poprawy wrażliwości rogówki wewnątrz zmiany chorobowej (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego >0, w 8. tygodniu), całkowitej przejrzystości rogówki w 8. tygodniu.

Zgodnie z wynikami badania Bonini 2018 wykazano IS przewagę CEN vs nośnik (grupa kontrolna) w zakresie całkowitego wygojenia rogówki po 4 tyg. i 8 tyg. leczenia (różnica w % w odniesieniu do całkowitego wygojenia po 4 i 8 tyg. terapii: 38,4% (97,06%CI: 18,96; 57,83), $p < 0,001$; 30,9% 97,06%CI (10,60; 51,13), $p = 0,002$).

Wyniki nie osiągnęły poziomu IS w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których uzyskano całkowitą przejrzystość rogówki (stopień 0 na zmodyfikowanej skali Oxford), średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali ocenianą metodą najmniejszych kwadratów („Badanie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej”) w stosunku do pomiaru początkowego i poprawy wrażliwości rogówki mierzonej w milimetrach za pomocą estezjometru Cochet-Bonneta (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego > 0).

Podsumowanie głównych wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Podsumowanie głównych wyników analizy skuteczności raportowanych w badaniach RCT - Bonini 2018 i Pflugfelder 2020

Punkt końcowy	Parametr	Bonini 2018		Pflugfelder 2020	
		CEN 20 mcg/mL (N = 52)	Nośnik (N = 52)	CEN 20 mcg/mL (N = 24)	Nośnik (N = 24)
Wygojenie przetrwałego ubytku nabłonka lub owrzodzenia rogówki	Odsetek pacjentów, n/N (%), po 4 tyg. leczenia	29/50 (58,0)	10/51 (19,6)	13/23 (56,5)	9/24 (37,5)
	% różnica (97,06%CI ^a : Bonini 2018, 95%CI:Pflugfelder 2020)	38,4 (18,96; 57,83), $p < 0,001$		19,0 (-9,0; 47,1), $p = 0,191$	
	Odsetek pacjentów, n/N (%), po 8 tyg. leczenia	37/50 (74,0)	22/51 (43,1)	16/23 (69,6)	7/24 (29,2)
	% różnica (97,06%CI ^a : Bonini 2018, 95%CI: Pflugfelder 2020)	30,9 (10,60; 51,13), $p = 0,002$		40,4 (14,2; 66,6), $p = 0,006$	
Całkowita przejrzystość rogówki	Odsetek pacjentów, n/N (%), po 4 tyg. leczenia	8 (19,5)	3 (7,1)	3 (13,6)	1 (4,2)
	% różnica (95% CI ^a), wartość p	12,4 (-2,05; 26,78), 0,097		9,5 (-6,9; 25,9), 0,255	
	Odsetek pacjentów, n/N (%), po 8 tyg. leczenia	9 (21,4)	4 (10,0)	5 (22,7)	1 (4,2)
	% różnica (95% CI ^a), wartość p	11,4 (-4,08; 26,93), $p = 0,157$		18,6 (-0,7; 37,8), $p = 0,062$	
Pogorszenie choroby	Odsetek pacjentów, n/N (%), po 4 tyg. leczenia	1 (2,4)	2 (4,7)	2 (10,0)	1 (5,9)
	% różnica (95% CI ^a), wartość p	-2,3 (-23,26; 18,71), $> 0,999$		4,1 (-13,1; 21,4), $> 0,999$	
	Odsetek pacjentów, n/N (%), po 8 tyg. leczenia	3 (7,1)	6 (15,0)	0 (0)	2 (13,3)
	% różnica (95% CI ^a), wartość p	-7,9 (-29,51; 13,52), 0,307		-13,3 (-30,5; 3,9), 0,11	

Bezpieczeństwo

Leczenie było dobrze tolerowane przez chorych, a działania niepożądane występowały głównie miejscowo, miały łagodne nasilenie i przemijający charakter.

W badaniu Bonini 2018, 9 pacjentów (17,3%) w grupie otrzymującej cenegerminę 20 mcg/ml i 5 pacjentów (9,6%) w grupie otrzymującej nośnik doświadczyło SAE. U 9 pacjentów (17,3%) z grupy interwencji i 4 (7,7%) z grupy kontrolnej otrzymującej nośnik wystąpiły AE prowadzące do przerwania terapii.

SAE w badaniu Pflugfelder 2020 odnotowano u 3 pacjentów (13,0%) w grupie cenegerminy 20 mcg/ml i 4 pacjentów (16,7%) w grupie kontrolnej. W wyniku AE, leczenia przerwano u 5 pacjentów (21,7%) w grupa CEN i 7 pacjentów (29,2%) w grupie kontrolnej.

W okresie zaślepienia najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból oka, zgłaszany łącznie u 4/47 pacjentów (8,5%): 3/23 pacjentów leczonych cenegerminą (13,0%) i 1/24 pacjentów (4,2%) leczonych nośnikiem.

Tabela 9. Podsumowanie głównych wyników analizy bezpieczeństwa raportowanych w badaniach RCT - Bonini 2018 i Pflugfelder 2020

Punkt końcowy	Bonini 2018		Pflugfelder 2020	
	CEN 20 mcg/mL (N = 52)	Nośnik (N = 52)	CEN 20 mcg/mL (N = 24)	Nośnik (N = 24)
AEs, n (%)	27 (51,9)	20 (38,5)	21 (91,3)	18 (75,0)
SAEs, n (%)	9 (17,3)	5 (9,6)	3 (13,0)	4 (16,7)
AE prowadzące do wycofania z badania, n (%)	9 (17,3)	4 (7,7)	5 (21,7)	7 (29,2)
Zgony, n (%)	1 (1,9)	0	0	0

9.2.3. Badania dodatkowe

Dodatkowo w wyniku przeglądu odnaleziono 5 obserwacyjnych (Roszkowska 2022, Mastropasqua 2022, Pedrotti 2022, Hao 2023, Qu 2023) badań prospektywnych oraz 4 retrospektywne/serie przypadków (Sachetti 2022, Meduri 2022, Garcia-Delpech 2022, Zwingelberg 2020, Bruscolini 2022) dotyczące skuteczności cenegerminy (CEN) u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania.

Wyniki odnalezionych badań wskazują na skuteczność kliniczną stosowania cenegerminy u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki, w tym przede wszystkim w zakresie gojenia ubytków nabłonka i owrzodzeń.

Skrótowną charakterystykę oraz podsumowanie głównych wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Badania dodatkowe dot. skuteczności cenegerminy u dorosłych pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
Prospektywne			
Roszkowska 2022	Typ badania: prospektywne, bez grupy kontrolnej Okres obserwacji: 8 tyg. przez 8 tyg.	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania. Liczebność: - Grupa CEN: 21 pacjentów	Wygojenie przetrwałego ubytku nabłonka: - 37,5% oczu po 4 tyg. - 100% oczu po 8 tyg. Wygojenie owrzodzenia rogówki: - 69% oczu po 4 tyg. - 100% oczu po 8 tyg.
Mastropasqua 2020	Typ badania: prospektywne, bez grupy kontrolnej Okres obserwacji: 8 tyg. przez 8 tyg.	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania. Liczebność: - Grupa CEN: 8 pacjentów	Całkowite wygojenie rogówki: - 83,3% pacjentów po 4 tyg. - 100% pacjentów po 8 tyg.
Pedrotti 2022	Typ badania: prospektywne, bez grupy kontrolnej Okres obserwacji: 8 tyg.; 4 i 8 mies.	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania. Liczebność: - Grupa CEN: 18 pacjentów	Całkowite wygojenie rogówki - 78% pacjentów w 8 tyg. - 83% po 4 mies. - 72% po 8 mies. U trzech pacjentów leczenie doprowadziło jedynie do zmniejszenia ubytku nabłonka, ale nie spowodowało jego całkowitego wyleczenia.
Hao 2023	Typ badania: prospektywne, bez grupy kontrolnej Interwencja: CEN 6x/dobę przez 8 tyg. Okres obserwacji: 8 tygodni	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania. Liczebność: - Grupa CEN: 6 pacjentów/9 oczu	- całkowite wyleczenie u wszystkich pacjentów w okresie 8 tyg.: - IS wzrost grubości warstwy lipidowej; - IS poprawa gęstości nerwu wzrokowego.

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
Qu 2023	Typ badania: prospektywne, bez grupy kontrolnej Interwencja: CEN 6x/dobę przez 8 tyg. Okres obserwacji: 4, 8, 12, 20 tyg., 6 mies.	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania, z chorobą "przeszczep przeciwko gospodarzowi" Liczebność: - Grupa CEN: 11 oczu	- 5/11 (45,5%) i 9/11 oczu (81,8%) osiągnęło całkowite wygojenie nabłonka rogówki po 4 i 8 tygodniach. - w przypadku wszystkich 11 oczu (100%) odnotowano całkowite wygojenie rogówki po 12 tygodniach. - IS zmniejszenie obszaru owrzodzenia rogówki podczas każdej wizyty (P <0,001),
Retrospektywne			
Sachetti 2022	Typ badania: obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną Interwencja: CEN 6x/dobę przez 8 tyg. Okres obserwacji: 12 mies.	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania. Liczebność: - Grupa CEN: 24 pacjentów - Grupa AMT: 15 pacjentów	- całkowite wyleczenie: 96% - grupa CEN; 86% - grupa AMT (brak IS różnic) - nawrót choroby: 13% - grupa CEN; 46% - grupa AMT (p=0,037)
Meduri 2022	Typ badania: obserwacyjne, retrospektywne Interwencja: CEN 6x/dobę przez 8 tyg. Okres obserwacji: 8 tyg..	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania Liczebność: - Grupa CEN: 11 pacjentów (w tym 4 z owrzodzeniem rogówki i 7 w stadium umiarkowanym)	- całkowita regeneracja rogówki u wszystkich pacjentów po 8 tyg. leczenia
Garcia-Delpech 2022	Typ badania: retrospektywne, seria przypadków, Interwencja: CEN 6x/dobę przez 8 tyg. Okres obserwacji: 4 lata	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania. Liczebność: - Grupa CEN: 5 pacjentów	- całkowite wygojenie rogówki; - dobra tolerancja leczenia; - brak nawrotów choroby w ciągu 4 lat obserwacji
Zwengelberg 2020	Typ badania: retrospektywne, typu Real-World Okres obserwacji: 13,5 +/- 7,1 mies. Interwencja: CEN 6x/dobę przez 8 tyg.	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania. Liczebność: - Grupa CEN: 11 pacjentów/11 oczu.	- wygojenie rogówki we wszystkich 11 oczach w okresie 4-12 tygodni leczenia - IS w zakresie neowaskularyzacji rogówki względem wartości początkowych (p<0,001); - brak długoterminowego wpływu na ciśnienie śródgałkowe; - nawrót choroby w przypadku 1 oka; - 1 pacjent musiał przerwać terapię z powodu miejscowego bólu, nie zaobserwowano żadnych innych miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych
Bruscolini 2022	Typ badania: retrospektywne, Okres obserwacji: 24 mies.; 36 mies.; 48 mies. Interwencja: CEN 6x/dobę przez 8 tyg.	Dorośli pacjenci z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3 stadium zaawansowania. Liczebność: - Grupa CEN: 18 pacjentów (11 pacjentów w 2. stadium; 7 w 3. stadium)	- wygojenie rogówki we wszystkich oczach w okresie 8 tygodni leczenia - nawrót przetrwałych ubytków nabłonka rogówki u 3 pacjentów w okresie 12 mies. - nawrót owrzodzeń rogówki u 1 pacjenta w okresie 36 mies. - IS poprawa wrażliwości rogówki we wszystkich punktach czasowych - IS poprawa ostrości wzroku i wytwarzania łez po 12., 24. i 36. miesiącach leczenia (p<0,05)

Skróty: CEN – cenegermina; IS – istotność statystyczna

9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Oxervate

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko topnienia rogówki lub zagrożenie perforacją

Ważne jest ocenienie ryzyka topnienia rogówki lub zagrożenia perforacją oraz konieczności poddania się nagłej operacji lub innemu zabiegowi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym OXERVATE, ponieważ cenegermina nie powinna być stosowana w przypadku pacjentów wymagających natychmiastowej operacji.

Reakcje oczne

Produkt leczniczy OXERVATE może powodować łagodny lub umiarkowany dyskomfort oka pacjenta, np. ból oka. Należy poinformować pacjenta o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wątpliwości lub bardziej nasilonej reakcji ocznej. Stosowanie leków kortykosteroidowych lub kropli do oczu zawierających substancje konserwujące. Podczas leczenia neurotroficznego zapalenia rogówki należy unikać stosowania miejscowych leków okulistycznych, o których wiadomo, że hamują gojenie się nabłonka, w tym leków kortykosteroidowych i kropli do oczu zawierających substancje konserwujące takie jak chlorek benzalkoniowy, polimer kationowy polyquateryum-1, bromek benzododecyny, cetrymid i inne czwartorzędowe pochodne amoniowe, ponieważ mogą one zakłócać gojenie się rogówki.

Zakażenia oka

Zakażenie oka należy wyleczyć przed stosowaniem produktu leczniczego OXERVATE. Jeśli wystąpi zakażenie oka, należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym OXERVATE aż do ustąpienia zakażenia.

Rak oka

Teoretycznie cenegermina może wpływać na raka oka, ponieważ jest czynnikiem wzrostu. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego OXERVATE u pacjentów z rakiem oka. Zaleca się kontynuowanie monitorowania tych pacjentów w zakresie progresji raka w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym.

Soczewki kontaktowe

Należy zalecić pacjentom usunięcie soczewek kontaktowych przed podaniem produktu leczniczego OXERVATE i odczekanie 15 minut po zakropleniu dawki przed ponownym założeniem soczewek, ponieważ obecność soczewek kontaktowych (leczniczych lub korekcyjnych) może teoretycznie ograniczać rozprządzenie cenegerminy w obszarze zmiany rogówkowej.

9.4. Ograniczenia badań i analizy

- w badaniu Baonini 2018 nośnik i substancja badana nie zawierały przeciwutleniacza metioniny. Natomiast w badaniu NGF0214, zarówno nośnik, jak i substancja badana zawierały metioninę, co odpowiada składowi produktu Oxervate;
- brak wyników długoterminowych raportowanych w badaniach RCT, np. w zakresie nawrotu choroby;
- w części uwzględnionych badań czas stosowania cenegerminy był różny od 8 tyg. czasu leczenia określonego w ChPL Oxervate;
- brak jest danych klinicznych dotyczących ponownej możliwości stosowania cenegerminy np.: w przypadku nawrotu choroby.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, dla produktu leczniczego Oxervate nie wydano dotychczas zgody na refundację. Cena produktu leczniczego Oxervate, cenegerminum, krople do oczu, roztwór, 20 mcg/ml wynosi 6 650,88 zł za fiolkę (\$1,732 / fiolkę (cena \$1 = 3,84 zł z dnia 22.08.2024 r.)). Przyjmując kurs NBP z dnia 3.12.2024 r.¹⁶, cena 1 fiołki leku to 7 071,24 zł. Tym samym koszt jednego opakowania leku, zawierającego 7 fiołek wynosi ok. 49 498,66 zł.

Ministerstwo Zdrowia nie przedstawiło informacji dotyczących innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Oxervate zrefundowane w procedurze importu docelowego.

Terapia produktem leczniczym Oxervate we wskazaniu: Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych, była przedmiotem oceny Agencji w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) w 2021 r.¹⁷

Zgodnie z raportem TLK częstość NK wg ORPHANET wynosi 1-5/10 000, w Europie 1/2380 przypadków. Na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących stanów związanych z NK (tj. opryszczkowe zapalenie rogówki i zabiegi pooperacyjne), częstość występowania oszacowano na 1,6/10 000. Wartość ta uwzględniona została w dokumentach przedstawionych przez firmę na potrzeby oceny leku w Niemczech wraz z częstością występowania umiarkowanej lub ciężkiej postaci NK 20-30% (wg opinii ekspertów).

Powyższe oszacowania, uwzględniające dane IQWiG, zostały przyjęte na potrzeby oszacowania populacji docelowej w Polsce w opracowaniu TLK, z uwzględnieniem liczebności populacji dorosłej wg danych GUS (stan na 31.12.2020 r.). Wielkość populacji docelowej oszacowano uwzględniając częstość występowania choroby 1,6/10000 oraz 25% częstość występowania postaci umiarkowanej lub ciężkiej. Dolną granicę wielkości populacji oszacowano uwzględniając odpowiednio częstości 1/10 000 i 20%, a górną 5/10000 i 30%.

Na podstawie powyższych założeń populację docelową w raporcie TLK oszacowano na 620-4643 osób.

W ramach prac nad niniejszym raportem wykorzystano dane GUS z 31.12.2023 r.¹⁸, uzyskując liczebność populacji na poziomie 1232 pacjentów - zakres 616 – 4619 osób.

Zgodnie z ChPL dawkę produktu leczniczego Oxervate przyjęto jako jedną kroplę, podawaną do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 6 razy na dobę w odstępach co 2 godziny, począwszy od rana w ciągu 12 godzin. Za ChPL, w której wskazano, że fiołki są dostarczane w pudełku kartonowym zawierającym tygodniowy zapas 7 fiołek, przyjęto, że 1 fiołka dostarcza 1 dawkę dobową. Przyjęto, że terapia trwa przez osiem tygodni. Szczegóły zaprezentowano poniżej.

Tabela 11. Założenia dot. dawkowania leku

Produkt leczniczy	Dawkowanie [fiolka/dzień]	Liczba dawek / opakowanie	Liczba dni stosowania
Oxervate (cenegermina), roztwór, 20 mcg/ml	1	7 fiołek po 20 mcg/ml	56

Przyjmując kurs NBP z dnia 3.12.2024 r. oszacowano, że cena opakowania leku Oxervate roztwór, 20 mcg/ml, 7 fiołek po 1 ml to ok. 49 498,66 zł.

¹⁶ Zgodnie z kursem NBP z dnia 2.12.2024 r. 1 dolar = 4,0827 zł

¹⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0024.pdf

¹⁸ <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2024,3,18.html>

Tabela 12. Koszt opakowania leku Oxervate

Nazwa	Koszt opakowania zbiorczego						
	Cena [PLN]*	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Oxervate (cenegermina), roztwór, 20 mcg/ml, 7 fiolek	49 498,66	53 458,55	58 804,40	59 454,64	Ryczałt (za opakowanie jednostkowe)	3,20	59 448,44

*cena na podstawie dokumentu przekazanego przez MZ Chase L. „The 20 Most Expensive Prescription Drugs in the U.S.A.”

Biorąc pod uwagę szeroki zakres oszacowań populacji docelowej oraz fakt, iż niniejszy wniosek jest pierwszym wnioskiem w tej sprawie i dotyczy 1 pacjenta z chorobą w 3. – najwyższym stopniu zaawansowania, koszty terapii lekiem Oxervate oszacowano dla jednego pacjenta, a dodatkowo dla wartości średniej (1232 pacjentów) oraz wariantu min. i max (616 – 4619).

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji koszt dla NFZ leczenia jednego pacjenta przez okres 8 tygodni wyniesie ok. 475 587 PLN. Natomiast koszt leczenia populacji w wariancie uśrednionym (1 232 pacjentów) wyniesie ok. 586 mln PLN.

Szczegóły oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Koszt stosowania Oxervate w populacji docelowej

Produkt leczniczy	Populacja docelowa	Roczny koszt NFZ dla populacji docelowej [PLN]
Koszt terapii 1 pacjenta	1	475 587
Wariant uśredniony	1 232	585 923 776
Wariant min.	616	292 961 888
Wariant max	4 619	2 196 738 573

Głównym ograniczeniem powyższych oszacowań jest niepewność w zakresie liczebności populacji pacjentów. Można przypuszczać, że w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy pacjenta w najcięższym stadium choroby, a dostęp do leczenia w postaci importu docelowego wiąże się z koniecznością składania indywidualnych wniosków. Ponadto, pomimo iż lek dostępny jest w Europie od 2017 r. dotychczas nie składano wniosków o jego sprowadzenie.

Do pozostałych ograniczeń analizy należy brak uwzględnienia kosztów ewentualnych komparatorów (założenie konserwatywne), brak uwzględnienia kosztów badań diagnostycznych i wizyt monitorujących, czy leczenia powikłań.

W odniesieniu do opinii eksperta należy mieć na uwadze *wysokie koszty leku oraz konieczność regularnych wizyt pacjentów w specjalistycznych ośrodkach okulistycznych, które oferują to leczenie, ograniczają jego szerokie zastosowanie. Możliwości nadużyć związane z objęciem refundacją ocenianej technologii mogą obejmować niewłaściwe wskazania do leczenia, co może prowadzić do nieuzasadnionych kosztów.*

Istnieje również ryzyko, że leczenie może być stosowane bez pełnej diagnostyki, a brak odpowiedniego nadzoru nad pacjentami może obniżyć skuteczność terapii. W związku z tym, stosowanie Cenegerminy powinno odbywać się wyłącznie w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu chorób rogówki, aby zapewnić odpowiednią diagnostykę i monitorowanie terapii. Konieczne jest również wprowadzenie ścisłych wytycznych oraz mechanizmów monitorujących stosowanie ocenianej technologii.

Pacjenci, którzy nie mają możliwości regularnego dojazdu na wizyty kontrolne, nie będą dobrymi kandydatami do leczenia Cenegerminą, ponieważ terapia ta wymaga ścisłego monitorowania i częstych wizyt w ośrodkach specjalistycznych. Leczenie Cenegerminą wiąże się z koniecznością regularnych ocen stanu pacjenta, co pozwala na monitorowanie efektów terapii i dostosowanie leczenia w razie potrzeby. Brak dostępu do takich wizyt może znacząco utrudnić skuteczne stosowanie tej technologii, ograniczając jej efektywność i bezpieczeństwo.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.08.2024 r., znak PLD.45340.1749.2024.2.AD, Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Oxervate, Cenegerminum, krople do oczu, roztwór, 20 mcg/ml,**

we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych.

Ministerstwo Zdrowia przekazało również dodatkową informację, że wniosek dotyczy pacjenta z owrzodzeniem rogówki.

Wraz z pismem zlecającym przekazano informację, iż dla ww. produktu leczniczego nie wydano dotychczas zgody na refundację.

Terapia produktem leczniczym Oxervate we wskazaniu: Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych, była przedmiotem oceny Agencji w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) w 2021 r.¹⁹ Rada Przejrzystości w opinii nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 r. zarekomendowała rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej Oxervate w ww. wskazaniu.²⁰ Ostatecznie produkt znalazł się na Wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. Prezesa Agencji.²¹

Problem zdrowotny

Neurotroficzne zapalenie rogówki (Keratopatia Neurotroficzna, Neurotrophic keratitis, NK) jest chorobą oka, w której uszkodzenie nerwu trójdzielnego zaopatrującego powierzchnię oka powoduje utratę czucia i ubytki, a to z kolei powoduje wewnątrzkomórkowy obrzęk, zaburzenia gojenia nabłonka, utratę komórek oraz owrzodzenia.

Neurotroficzne zapalenie rogówki jest klasyfikowane jako rzadka choroba, z szacowaną częstością występowania mniejszą niż 1,6/10 000 przypadków. Ocenia się, że do NK dochodzi u średnio 6% przypadków opryszczkowego zapalenia rogówki (HSV), 12,8% przypadków półpaścowego zapalenia (VZV), 2,8% pacjentów po operacji z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego.

Zgodnie z ChPL wskazanie rejestracyjne produktu Oxervate obejmuje leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono 1 dokument prezentujący konsensus 11-osobowego panelu ekspertów ze Stanów Zjednoczonych z 2021 r. W dokumencie wskazano, że cenegermina jest jedną z optymalnych form leczenia pacjentów z 2. i 3. stadium neurotroficznego zapalenia rogówki. Oprócz cenegerminy panel, w przypadku pacjentów w 2. stadium choroby, zarekomendował stosowanie miejscowych antybiotyków bez konserwantów, inhibitorów metaloproteinaz macierzy, takich jak tetracykliny, soczewek terapeutycznych, świeżo mrożonej błony owodniowej. W przypadku 3. stadium choroby dodatkowo do terapii zalecanych w stadium 2., panel zarekomendował zastosowanie syntetycznego kleju tkankowego, przeszczep błony owodniowej i neurotyzację rogówki.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznej prof. Anny Machalińskiej aktualnie u pacjentów w analizowanym wskazaniu stosuje się krople z surowicy autologicznej lub krople z insuliny. Niemniej ekspert wymieniła liczne ograniczenia możliwości stosowania powyższych technologii.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2024.79), obecnie brak jest leków finansowanych ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

¹⁹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0024.pdf

²⁰ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf

²¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Wykaz_TLK.pdf

Należy podkreślić, iż brak jest jednoznacznych zaleceń w zakresie pozycjonowania poszczególnych terapii oraz zarejestrowanych produktów leczniczych innych niż Oxervate. Możliwości terapeutyczne zależą w dużym stopniu od ośrodka i/lub stanu/ preferencji pacjenta.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 pozytywną (HAS 2018) oraz jedną pozytywną warunkową (CADTH 2022) rekomendację refundacyjną dla leku Oxervate w leczeniu umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych. Ponadto odnaleziono rekomendację niemiecką G-BA 2018, w której wskazano na niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania Oxervate w powyższej populacji.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2018 rzeczywiste korzyści ze stosowania Oxervate zostały ocenione na znaczne. Określono, że Oxervate jest lekiem pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim (owrzodzenie rogówki) neurotroficznym zapaleniem rogówki, u których konwencjonalne terapie stosowane wcześniej (w szczególności unikanie produktów toksycznych i nawilżanie) okazały się niewystarczające. Przepisywanie leku Oxervate zostało zarezerwowane dla warunków szpitalnych.

W pozytywnej warunkowo rekomendacji CADTH 2022 zaznaczono, że aby cenegermina została uznana za opłacalną, wymagana jest redukcja jej ceny o co najmniej 95%. Jako warunki refundacji wskazano m.in.: niepowodzenie wcześniejszego leczenia niechirurgicznego, brak wcześniejszego leczenia cenegerminą, czas trwania terapii 8 tyg., obniżenie ceny.

Dodatkowo na stronie NICE i SMC odnaleziono informacje wskazujące, że licencja na dystrybucję Oxervate w Wielkiej Brytanii wygasła.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu do opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne Roumeau 2022, Luo Tang 2024 oraz 2 badania RCT: Bonini 2018 oraz Pflugfelder 2020. Dodatkowo przedstawiono główne wyniki odnalezionych prospektywnych badań obserwacyjnych oraz badań retrospektywnych.

Przeglądy systematyczne

Celem przeglądu systematycznego Rameau 2022 była ocena skuteczności farmakologicznych i chirurgicznych metod leczenia neurotroficznego zapalenia rogówki. Do chirurgicznych metod zaliczono przeszczep błony owodniowej (AMT) i neurotyzację, zaś do niechirurgicznych krople do oczu z rekombinowaną postacią ludzkiego czynnika wzrostu (cenegermina) oraz autologiczną surowicę (AS). Wyżej wymienione metody zdefiniowano jako specyficzne terapie. Do niespecyficznych metod zaliczono środki nawilżające (lubrykanty).

Odsetek pacjentów uzyskujących wygojenie rogówki nie różnił się pomiędzy ocenianymi specyficznymi metodami leczenia: krople do oczu z cenegerminą: 75% [95%CI: 46; 104]; AS: 92% [95%CI: 86; 98]; neurotyzacja: 99% [95%CI: 95; 103]; AMT: 86% [95%CI: 78; 94]. Przy czym autorzy przeglądu zwracają uwagę na znaczną heterogeniczność wyników.

Wszystkie specyficzne terapie charakteryzowały się większym odsetkiem pacjentów z całkowitym wygojeniem rogówki w porównaniu do nieswoistego leczenia (głównie preparatów nawilżających) – odsetki te wyniosły 92% i 87% odpowiednio dla zabiegów chirurgicznych i terapii farmakologicznych w porównaniu do 23% w przypadku niespecyficznego leczenia z zastosowaniem lubrykantów. Jedynie zastosowanie NGF i AMT wykazało istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku.

Celem przeglądu Luo Tang 2024 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa czynników wzrostu nerwów (w tym cenegerminy) w leczeniu neurotroficznego zapalenia rogówki. Do metaanalizy włączono 4 badania, obejmujące łącznie 293 pacjentów: Pflugfelder 2020, Bonini 2018, Bonini 2018b i Li 2011²².

Przeprowadzona metaanaliza wykazała istotną statystycznie przewagę NGF nad terapią standardową w zakresie całkowitego wygojenia rogówki – szansa wystąpienia kompletnego wygojenia była 2-krotnie wyższa w grupie badanej względem ramienia komparatora (OR = 2,23, 95%CI: 1,41; 3,54).

Ponadto, w grupie CEN w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie statystycznie wyższy wskaźnik poprawy ostrości wzroku (OR = 1,97, 95% CI: 1,11; 3,47). W zakresie progresji choroby oraz analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

Badania RCT

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oxervate w badaniach Bonini 2018 i Pflugfelder 2020 oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach wielośrodkowych, z grupą

²²W badaniu Li 2011 oceniany był mysi czynnik wzrostu nerwów, w związku z czym na potrzeby niniejszego opracowania odstąpiono od opisu wskaźnika wygojenia rogówki, który oszacowano z uwzględnieniem tej publikacji. W ocenie pozostałych parametrów nie wykorzystano danych z publikacji Li 2011.

kontrolną otrzymującą nośnik. W obu badaniach cenegerminę w dawce 20 µg/ml podawano 6 razy na dobę, a okres stosowania wynosił 8 tygodni.

Wyniki badania Pflugfelder 2020 wskazują na IS przewagę CEN vs nośnik w zakresie wygojenia przetrwałego ubytku nabłonka lub owrzodzenia rogówki po 8 tyg. leczenia (69,6% vs 29,2%; różnica między grupami 40,4%; 95% CI: 14,2; 66,6; p = 0,006). W porównaniu z grupą kontrolną leczenie cenegerminą wiązało się także ze znamienym zmniejszeniem wielkości zmiany oraz redukcją progresji choroby w ciągu 8 tygodni leczenia. Nie odnotowano IS różnic w odniesieniu do II-rzędowych punktów końcowych tj. średniej zmiany BCDVA (ang. Best Corrected Distance Visual Acuity Score) od wizyty początkowej do tygodnia 8; poprawy wrażliwości rogówki wewnątrz zmiany chorobowej (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego >0, w 8. tygodniu), całkowitej przejrzystości rogówki w 8. tygodniu.

Zgodnie z wynikami badania Bonini 2018 wykazano IS przewagę CEN vs nośnik w zakresie całkowitego wygojenia rogówki po 4 tyg. i 8 tyg. leczenia (różnica w % w odniesieniu do całkowitego wygojenia po 4 i 8 tyg. terapii: 38,4% (97,06%CI: 18,96; 57,83), p <0,001; 30,9% 97,06%CI (10,60; 51,13), p=0,002).

Wyniki nie osiągnęły poziomu IS w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których uzyskano całkowitą przejrzystość rogówki, średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali w stosunku do pomiaru początkowego i poprawy wrażliwości rogówki (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego).

Leczenie było dobrze tolerowane przez chorych, a działania niepożądane występowały głównie miejscowo, miały łagodne nasilenie i przemijający charakter. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból oka.

Wyniki pozostałych badań prospektywnych oraz badań retrospektywnych wskazują na skuteczność kliniczną stosowania cenegerminy u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki, w tym przede wszystkim w zakresie gojenia ubytków nabłonka i owrzodzeń.

Zgodnie z ChPL Oxervate do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki, leczonych produktem leczniczym OXERVATE podczas badań klinicznych należy ból oka (11,1%), zapalenie oka (8,3%), które może obejmować stan zapalny komory przedniej oka i krwotok do komory przedniej oka, zwiększone łzawienie (5,6%), z objawami takimi jak wydzielina oczna; ból powiek (5,6%) i wrażenie obecności ciała obcego w oku (5,6%). Ból oka był najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym; kolejne to podrażnienie oka i nieprawidłowe odczucie w oku, w zakresie całej populacji leczonej produktem leczniczym (tj. populacji włączony do badań klinicznych również w związku ze wskazaniami innymi niż neurotroficzne zapalenie rogówki).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania wpływu na budżet, ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla populacji Polski, oparto na założeniach przyjętych w ocenie leku Oxervate prowadzonej w AOTMiT w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) w 2021 r.

Zgodnie z raportem TLK *częstość NK wg ORPHANET wynosi 1-5/10 000 (...). Na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących stanów związanych z NK (tj. opryszczkowe zapalenie rogówki i zabiegi pooperacyjne), częstość występowania oszacowano na 1,6/10 000. Wartość ta uwzględniona została w dokumentach przedstawionych przez firmę na potrzeby oceny leku w Niemczech wraz z częstością występowania umiarkowanej lub ciężkiej postaci NK 20-30% (wg opinii ekspertów). Wielkość populacji docelowej oszacowano uwzględniając częstość występowania choroby 1,6/10000 oraz 25% częstość występowania postaci umiarkowanej lub ciężkiej. Dolną granicę wielkości populacji oszacowano uwzględniając odpowiednio częstości 1/10 000 i 20%, a górną 5/10000 i 30%. Uwzględniając aktualne dane GUS z 31.12.2023 r.²³, uzyskano liczebność populacji na poziomie 1232 pacjentów - zakres 616 – 4619 osób.*

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji koszt dla NFZ leczenia jednego pacjenta przez okres 8 tygodni wyniesie ok. 475 587 PLN. Natomiast koszt leczenia populacji w wariancie uśrednionym (1 232 pacjentów) wyniesie ok. 586 mln PLN.

Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowania w wariancie uśrednionym mogą być znacznie przeszacowane, biorąc pod uwagę, że w obliczeniach wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentów z chorobą o umiarkowanym i ciężkim stopniu ciężkości (przy czym wniosek dotyczy pacjenta z najcięższą postacią choroby). Można przypuszczać, że w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na fakt, że dostęp do leczenia w postaci importu docelowego wiąże się z koniecznością składania indywidualnych wniosków. Ponadto, pomimo iż lek dostępny jest w Europie od 2017 r., dotychczas nie składano wniosków o jego sprowadzenie.

²³ <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2024,3,18.html>

Opinie ekspertów

Otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. dr hab. n. med. Anny Machalińskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie okulistyki. Ekspert wskazała, że analizowana terapia powinna być finansowana ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego. W opinii wskazano m.in., że *cenegermina ma unikalny mechanizm działania, który może wyleczyć neurotroficzne zapalenie rogówki, a nie tylko kontrolować objawy.*

Z terapii mogliby najbardziej skorzystać pacjenci, którzy wcześniej nie byli leczeni lekiem Oxervate lub którzy stosowali konwencjonalne terapie niechirurgiczne bez oczekiwanej poprawy stanu miejscowego.(...) Cenegermin (Oxervate) mogłaby być bardziej korzystna jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki w stopniu 2. lub 3., u których przez ~2 tygodnie nie wystąpiła odpowiedź na inne konwencjonalne metody niechirurgicznego leczenia.(...) Pacjenci, którzy nie mają możliwości regularnego dojazdu na wizyty kontrolne, nie będą dobrymi kandydatami do leczenia Cenegerminą, ponieważ terapia ta wymaga ścisłego monitorowania i częstych wizyt w ośrodkach specjalistycznych. Leczenie Cenegerminą wiąże się z koniecznością regularnych ocen stanu pacjenta, co pozwala na monitorowanie efektów terapii i dostosowanie leczenia w razie potrzeby. Brak dostępu do takich wizyt może znacząco utrudnić skuteczne stosowanie tej technologii, ograniczając jej efektywność i bezpieczeństwo

12. Źródła

Badania wtórne	
Bonini 2028	Bonini S, Lambiase A, Rama P, Sinigaglia F, Allegretti M, Chao W, et al. REPARO study group. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. <i>Ophthalmology</i> .(2018) 125:1332–43.
Pflugfelder 2020	Pflugfelder SC, Massaro-Giordano M, Perez VL, Hamrah P, Deng SX, Espandar L, et al. Topical recombinant human nerve growth factor (Cenegermin) for neurotrophic keratopathy: a multicenter randomized vehicle-controlled pivotal trial. <i>Ophthalmology</i> . (2020)
Roumeau 2022	Roumeau S, Dutheil F, Sapin V, Baker JS, Watson SL, Pereira B, et al. Efficacy of treatments for neurotrophic keratopathy: a systematic review and meta-analysis. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2022;260(8):2623–37.
Sacchetti 2022	Sacchetti M, Komaiha C, Bruscolini A, Albanese GM, Marengo M, Colabelli Gisoldi RAM, Pocobelli A, Lambiase A. Long-term clinical outcome and satisfaction survey in patients with neurotrophic keratopathy after treatment with cenegermin eye drops or amniotic membrane transplantation. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2022 Mar;260(3):917-925
Garcia-Delpech 2022	Garcia-Delpech S, Udaondo P, Fernández-Santodomingo AS, Garcia-Teillard D. Neurotrophic keratopathy treated with topical recombinant human nerve growth factor (Cenegermin): case series study with long-term follow-up. <i>Case Rep Ophthalmol</i> . (2022)
Roszkowska 2022	Roszkowska AM, Inferrera L, Aragona E, Gargano R, Postorino EI, Aragona P. Clinical and instrumental assessment of the corneal healing in moderate and severe neurotrophic keratopathy treated with rh-NGF (Cenegermin). <i>Eur J Ophthalmol</i> . (2022) 32:3402–10.
Di Zazzo 2022	Di Zazzo A, Varacalli G, Mori T, Coassin M. Long-term restoration of corneal sensitivity in neurotrophic keratopathy after rhNGF treatment. <i>Eur J Ophthalmol</i> . (2022)
Mastropasqua 2020	Mastropasqua L, Lanzini M, Dua HS, D' Uffizi A, Di Nicola M, Calienno R, et al. In vivo evaluation of corneal nerves and epithelial healing after treatment with recombinant nerve growth factor for neurotrophic keratopathy. <i>Am J Ophthalmol</i> . (2020)
Meduri 2022	Meduri A, Oliverio GW, Valastro A, Azzaro C, Camellin U, Franchina F, Inferrera L, Roszkowska A, Aragona P. Neurotrophic Keratopathy in Systemic Diseases: A Case Series on Patients Treated With rh-NGF. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2022 May 30;9:
Hao 2023	Hao M, Cheng Y, Wu J, Cheng Y, Wang J. Clinical observation of recombinant human nerve growth factor in the treatment of neurotrophic keratitis. <i>Int J Ophthalmol</i> . (2023) 16:60–6.
Zwengelberg 2020	Zwengelberg SB, Bachmann BO, Cursiefen C. Real Life Data on Efficacy and Safety of Topical NGF Eye Drops (Cenegermin). <i>Klin Monbl Augenheilkd</i> . 2020 Dec;237(12):1455-1461.
Bruscolini 2022	Bruscolini A, Marengo M, Albanese GM, Lambiase A, Sacchetti M. Long-term clinical efficacy of topical treatment with recombinant human nerve growth factor in neurotrophic keratopathy: a novel cure for a rare degenerative corneal disease? <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2022 Feb 16;17(1):57
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Konsensus Ekspertów 2021	Dana R., Farid M, Gupta PK., et al., Expert consensus on the identification, diagnosis, and treatment of neurotrophic keratopathy. Dana et al. <i>BMC Ophthalmology</i> (2021) 21:327, https://doi.org/10.1186/s12886-021-02092-1
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation Cenegermin (Oxervate), 2022, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0704%20Oxervate%20-%20CADTH%20Final%20Rec-meta.pdf
G-BA 2018	Bundesministerium für Gesundheit, Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Cenegermin, 2018, https://www.g-ba.de/beschluesse/3305/
HAS 2018	Haute Autorite De Sante, transparency committee summary, OXERVATE (cénégérmine), forme recombinante du facteur de croissance des cellules nerveuses humain, 2018, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2820103/fr/oxervate-cenegermine-forme-recombinante-du-facteur-de-croissance-des-cellules-nerveuses-humain
NICE 2018	Cenegermin for treating neurotrophic keratitis, 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ta532
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, Overate 2020, https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cenegermin-oxervate-non-sub-smc2124/
Pozostałe publikacje	
TLK Oxervate 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego, Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0024.pdf

ChPL Oxervate Charakterystyka produktu leczniczego Oxervatel, dostęp: 8.11.2024 r.,
https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_pl.pdf

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 19.11.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	Search: "cenegermin" [Supplementary Concept]	65
2.	Search: cenegermin*[Title/Abstract] OR Oxervate*[Title/Abstract] OR B6E7K36KT8[Title/Abstract]	66
3.	Search: "Keratitis"[Mesh]	23,245
4.	Search: Neurotrophic keratopathy[Title/Abstract]	361
5.	Search: keratopath*[Title/Abstract] OR keratitis*[Title/Abstract]	22,941
6.	Search: ulcer cornea*[Title/Abstract]	19
7.	Search: (Neurotrophic[Title/Abstract]) AND (keratopathy[Title/Abstract])	422
8.	Search: (ulcer[Title/Abstract]) AND (cornea*[Title/Abstract])	3,167
9.	Search: neurotrophic (epitheliopath*[Title/Abstract] OR epitheli*[Title/Abstract] OR cornea*[Title/Abstract])	1,976
10.	Search: (((("Keratitis"[Mesh]) OR (Neurotrophic keratopathy[Title/Abstract])) OR (keratopath*[Title/Abstract] OR keratitis*[Title/Abstract])) OR (ulcer cornea*[Title/Abstract])) OR ((Neurotrophic[Title/Abstract] AND (keratopathy[Title/Abstract])) OR ((ulcer[Title/Abstract] AND (cornea*[Title/Abstract]))) OR (neurotrophic (epitheliopath*[Title/Abstract] OR epitheli*[Title/Abstract] OR cornea*[Title/Abstract])))	36,045
11.	Search: (("cenegermin" [Supplementary Concept]) OR (cenegermin*[Title/Abstract] OR Oxervate*[Title/Abstract] OR B6E7K36KT8[Title/Abstract])) AND (((("Keratitis"[Mesh]) OR (Neurotrophic keratopathy[Title/Abstract])) OR (keratopath*[Title/Abstract] OR keratitis*[Title/Abstract])) OR (ulcer cornea*[Title/Abstract])) OR ((Neurotrophic[Title/Abstract] AND (keratopathy[Title/Abstract])) OR ((ulcer[Title/Abstract] AND (cornea*[Title/Abstract]))) OR (neurotrophic (epitheliopath*[Title/Abstract] OR epitheli*[Title/Abstract] OR cornea*[Title/Abstract])))	63

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 9.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(cenegermin* or Oxervate* or B6E7K36KT8).ab,kw,ti.	84
2	exp cenegermin/	145
3	1 or 2	150
4	exp neurotrophic keratopathy/	532
5	exp Keratitis/	40058
6	(keratopath* or keratitis*).ab,kw,ti.	26223
7	(ulcer adj3 cornea*).ab,kw,ti.	2663
8	(neurotrophic adj3 (epitheliopath* or epitheli* or cornea*)).ab,kw,ti.	344
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	48330
10	3 and 9	113

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 9.11.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#2	(cenegermin* OR Oxervate* OR B6E7K36KT8):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#3	#1 or #2	9
#4	MeSH descriptor: [Keratitis] explode all trees	1272

#5	(keratopath* OR keratitis*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1667
#6	(ulcer AND cornea*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	561
#7	(neurotrophic (epitheliopath* OR epitheli* OR cornea*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	68
#8	(neurotrophic AND keratopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#9	#5 or #6 or #7 or #8	1933
#10	#2 and #9	5