Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Oxervate (cenegermina), krople do oczu, roztwór, 20 mcg/ml, we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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

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.

Dowody naukowe

W analizie klinicznej uwzględniono 2 przeglądy systematyczne Roumeau 2022, Luo Tang 2024 oraz 2 badania RCT: Bonini 2018 oraz Pflugfelder 2020.

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 oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach RCT - Bonini 2018 i Pflugfelder 2020, w porównaniu z grupą 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 znamiennym 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 przejrzystość 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 włączonej do badań klinicznych również w związku ze wskazaniami innymi niż neurotroficzne zapalenie rogówki).

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 kropel 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.

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.

Problem ekonomiczny

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.

Główne argumenty decyzji

- *Choroba rzadka;*
- *Dowody naukowe wskazują na wymierną korzyść stosowania ocenianej technologii;*
- *Sposób postępowania wskazywany w wytycznych jako jedna z dostępnych opcji leczenia.*

Uwaga Rady:

Rada uważa, że technologia powinna być stosowana jedynie w 3 stadium choroby.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.32.2024 „Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych", data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.