



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Título

Ciclosporina colirio en aplicación tópica para pacientes con ojo seco

Autores

Santiago Hasdeu, Cecilia Labriola
Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnología de Neuquén
hasdeusanti@gmail.com

Fecha de realización

Marzo 2015

Fecha de última actualización

Marzo 2015

Conflictos de interés

No se presentaron. Se adjunta declaración jurada de los autores

Resumen ejecutivo

Tecnología: Ciclosporina colirio en distintas concentraciones

Indicaciones: Ojo seco aislado o asociado a otras enfermedades autoinmunitarias que no han respondido a terapia estándar.

Características de la tecnología: Ciclosporina es un inmunosupresor utilizado por vía sistémica en enfermedades autoinmunitarias y en trasplantados. En colirio no tendría prácticamente absorción sistémica actuando a nivel ocular para reducir el proceso inflamatorio y autoinmunitario que caracteriza al ojo seco.

Pregunta: ¿En pacientes con diagnóstico de ojo seco, el tratamiento tópico con colirio de ciclosporina es efectivo y seguro comparado con el tratamiento estándar?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica:

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: En estudios no controlados o controlados pero con importantes debilidades metodológicas se observan mejoría en puntos finales como scores de calidad de vida y tests que evalúan la sequedad ocular. No se observan efectos adversos aunque puede provocar intolerancia por prurito ocular, lo que aumenta la abandonos de tratamiento.

Recomendaciones:

Intervención recomendada con reservas-evidencia encontrada sugiere beneficios pero se necesitan más estudios

Fuerza de las recomendaciones: Débiles



Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Contexto

El Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén recibe una solicitud de colirio de ciclosporina para tratamiento de un paciente con Síndrome de Sjörgen (SS). Habiéndose recibido otros pedidos informales, se decide iniciar un informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).

El ojo seco o queratoconjuntivitis seca es un trastorno caracterizado por los tres componentes ojo seco, doloroso y enrojecido, donde se confirma la sequedad mediante el test de Schirmer o el de rosa de bengala, y se descartan cuadros como la conjuntivitis infecciosa y alérgica, y las uveítis. Se denomina SS cuando se presenta ojo seco asociado a boca seca (xerostomía) como parte de un cuadro de afectación de las glándulas exocrinas. En el ojo seco primario, no se encuentran trastornos inmunológicos asociados al ojo seco; el ojo seco secundario, ocurre en pacientes con trastornos de la inmunidad identificados como artritis reumatoidea, esclerodermia, etc. Del mismo modo, el SS es primario cuando no hay otras alteraciones inmunológicas evidentes, y secundario cuando alguna de éstas es diagnosticada.

El SS es diagnosticado en base a distintos criterios como los de Bloch (1965), los europeos (Vitali 1993) o los de California (Fox 1986). Presenta afectación de la calidad de vida y aumento del riesgo de complicaciones locales y sistémicas.

Servicios de oftalmología de diversos hospitales de la red asistencial pública de Salud de Neuquén han realizado pedidos puntuales de cobertura por excepción de ciclosporina colirio para pacientes con ojo seco sin respuesta al tratamiento estándar, motivo por el cuál se encomienda un informe de ETS al Comité Provincial de Medicamentos.

Pregunta

¿En pacientes con diagnóstico de ojo seco, el tratamiento tópico con colirio de ciclosporina es efectivo y seguro comparado con el tratamiento estándar?

Introducción

El SS constituye una de las etiologías que causan el ojo seco. Es un trastorno autoinmunitario que presenta síntomas de sequedad en las mucosas (Sjögren 1933), principalmente boca seca (xerostomía) y ojo seco (xeroftalmía), originada por la infiltración de las glándulas lagrimales y salivares por células linfoplasmocitarias (Kassan 2004). Estos infiltrados provocan la destrucción progresiva de las glándulas exocrinas, con la consiguiente disminución de las secreciones glandulares y la aparición de síntomas relacionados con la sequedad de las mucosas afectadas (Fox 2005).

Suele acompañarse de afectación sistémica (manifestaciones extraglandulares) y pueden ocurrir complicaciones como infecciones de las glándulas salivales y linfoma (Kassan SS 2004). Algunos estudios estiman la incidencia de linfoma en los pacientes con SS entre 8,7 veces más alta que la población general, mientras que otros estudios encuentran un riesgo hasta 44 veces más elevado (Kauppi M 1997). Globalmente, entre los pacientes con SS se puede esperar una incidencia acumulada de linfoma cercana al 5%.

Cuando aparecen síntomas de sequedad en mucosas en un paciente previamente sano, esto se clasifica como SS primario (Ramos-Casals M et al 2005). Cuando se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias se lo denomina SS secundario. La asociación más frecuente es con la artritis reumatoidea, con más del 30% en su curso evolutivo y con menor frecuencia con la esclerodermia (predominio de las formas limitadas) y la enfermedad mixta del tejido conectivo, y con menor frecuencia el lupus eritematoso sistémico y la dermatitis y polimiositis. Otras enfermedades autoinmunitarias organoespecíficas también se asocian al SS. Por ejemplo los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen un riesgo 10 veces más elevado de tenerlo, mientras que los pacientes con SS tienen un riesgo nueve veces más elevado de tener tiroiditis de Hashimoto (Talal N. 1992).

Dentro de los trastornos autoinmunitarios el SS es uno de los más prevalentes, con datos de Estados Unidos que describen unos 500 mil a 3 millones de pacientes afectadas (Helmick CG 2008). En España podría haber entre 200.000 y 1.200.000 de afectados (Ramos-Casals 2008).



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

En estudios postmortem se encuentra SS en un 0,44% de la población, y en población adulta mayor a 50 años la prevalencia se estima en 0,5-3% (Solans R. 2001). Las mujeres tendrían un riesgo 9 a 10 veces más elevado de estar afectadas, y el pico de máxima frecuencia es alrededor de los 50 años de edad.

De repetirse dicha prevalencia, esto implica para Neuquén unas 532 a 3192 personas con SS en la provincia. Teniendo en cuenta que un 35% de la población provincial tiene cobertura exclusiva por Salud Pública (Censo 2010), esto representaría unas 186 a 1117 personas con SS. Estudios de prevalencia realizados en Brasil tuvieron baja aceptación a completar los estudios diagnósticos pero encontraron que la prevalencia sería mayor al 0,17% (Valeria Valim 2013).

Descripción de la Tecnología:

Código ATC: S01XA

La ciclosporina es un inmunomodulador que actúa sobre la expresión de la interleukina-2 por las células linfocitos T helper, evitando su proliferación (Hess AD 1986). Se trata de un metabolito del hongo *Tolypocladium inflatum*. Su estructura es un undecapéptido cíclico hidrofóbico.

Indicaciones:

Es utilizada como inmunomodulador en pacientes con enfermedades autoinmunes y en trasplantados.

Riesgos:

A nivel sistémico la ciclosporina puede afectar la función renal y provocar hipertensión arterial. Otros efectos adversos a nivel sistémico son el aumento del tamaño de las encías, crecimiento del vello corporal, temblor, dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales, etc. Estos efectos adversos generalmente desaparecen al disminuir la dosis o retirar el fármaco (Sociedad Española de Reumatología y National Health System, NHS, del Reino Unido <http://www.nhs.uk>).

A los fines del presente informe se realizará una búsqueda bibliográfica exhaustiva para conocer los efectos adversos cuando se la utiliza en forma tópica oftálmica.

Precio:

Closporil® 0.1% frasco gotero x 5ml \$318.92; Lacrinmune® 0.05% frasco gotero x 5ml \$332.26, (Kairos web al 31 de marzo 2015). Se considera que el tratamiento mensual a una dosis de 1-2 gotas en cada ojo cada 12 horas consumiría un frasco gotero mensual, teniendo en cuenta la dosis y la estabilidad del frasco gotero informada por el fabricante una vez abierto. El tratamiento equivale aproximadamente a un frasco mensual y a 12 frascos anuales por paciente. Costo estimado del tratamiento anual: \$3827 a 3987 por paciente.

Tecnologías alternativas:

El manejo estándar del ojo seco se enfoca en controlar los síntomas de sequedad mucosa utilizando agentes sustitutos a nivel tópico con lágrimas artificiales en colirio y/o ungüento oftálmico, mientras que a la afectación extraglandular se le suman corticoides y drogas inmunosupresoras (Ramos-Casals M et al 2007).

Para la afectación ocular del SS, el tratamiento en base a drogas biológicas no ha demostrado efectividad en forma concluyente o mostraron resultados controvertidos, como es el caso del Rituximab (Devauchelle-Pensec V 2014, Gottenberg JE 2013, Meijer JM 2010), así como con drogas que fueron evaluadas solamente en estudios de tipo abiertos, como abatacept y belimumab. Otros tratamientos descriptos son en base a corticosteroides e inmunomoduladores como azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofetil. Sin embargo todas estas drogas tienen potenciales efectos adversos graves, lo que desalienta su uso en la práctica. La hidroxycloquina es el inmunomodulador más utilizado para el SS primario (Gottenberg JE 2013), usualmente utilizado para mejorar los síntomas como fatiga, artralgias y mialgias (Ramos-Casals M 2012). Sin embargo un estudio controlado y randomizado recientemente publicado en 2014, muestra que el tratamiento por 24 semanas del SS primario con hidroxycloquina no mejora los resultados clínicos de sequedad, dolor y fatiga comparado con el placebo (Jacques-Eric Gottenberg, 2014)



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

Estrategia de Búsqueda

Dos investigadores independientes realizaron una búsqueda bibliográfica. Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como Google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, Guías de Práctica Clínica como en EBSCO y GIN. Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en Kairos web (www.kairos.com) el día 31/03/2015.

Con respecto a la cobertura dentro de los sistemas de salud, se investigó en el sistema Inglés (NHS), en el Instituto de Seguridad Social de Neuquén (ISSN) y en el Instituto Nacional de Servicios Sociales de Jubilados y Pensionados (PAMI)

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, sin restricción de fecha de publicación y que sean específicos para el tratamiento del ojo seco, tanto primario como secundario. Se utilizaron como motores de búsqueda tanto ojo seco como Síndrome de Sjögren. Se excluyeron textos en otro idioma y los que no se pudiera acceder a texto completo. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias, Guías de Práctica Clínica e informes de seguridad. La búsqueda se realizó el 20 de marzo de 2015.

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	"Dry eye cyclosporine", "dry eye therapeutics", "Sjogren syndrome cyclosporine", "Sjogren syndrome therapeutics"	22	4 (Ramos Casals, Sachetti y Zhou como revisiones sistemáticas y 1 informe de ETS canadiense)
COCHRANE DATA BASE	Ingreso al grupo de revisión del ojo de la colaboración Cochrane eyes.cochrane.org/our-reviews	1	1 protocolo de revisión en marcha a cargo de Akpek, De Paiva y Pluffelder titulado "Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome"
LILACS	"Síndrome de Sjogren"	285	12
PUBMED	("Therapeutics"[Mesh]) AND "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	26	0
	("Cyclosporine"[Mesh]) AND "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	8	0
	("Therapeutics"[Mesh]) AND "Dry eye Syndrome"[Mesh]	23	3 (Zhou, Sachetti y Akpek)
	("Cyclosporine"[Mesh]) AND "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	5	2 (Zhou y Sachetti)



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

Resultados

A) Revisiones Sistemáticas

Estudio	Diseño/población/ comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/ Grado (CEBM) o Fuerza (GRADE) de la recomendación
Ramos-Casals M. JAMA. 2010;304(4): 452-460	Estudio sobre pacientes con Sjorgen primario. Encuentra un solo estudio controlado con placebo de ciclosporina 0.05% topica ocular.	varios	Mejoría significativa en los tests de Schirmer y de tinción corneal vision borrosa y necesidad de lágrimas artificiales. Stevenson no encontró resultados de dosis- respuesta que sean lineales frente a las 4 dosis testeadas. Los mejores resultados se obtuvieron con 0.05% y 0.1%		
Zhou XQ et al. Cornea 2014;33:760– 767	Revision que reúne estudios que comparen ciclosporina tópica con placebo u otras terapias para pacientes con Síndrome de Ojo Seco de cualquier etiología	varios	Mejoría en TBUT y en el test de Schirmer II. No hay diferencias en el test de Schirmer I ni en el test OSDI. Propone que el tratamiento con ciclosporina tópica no sería mejor que el placebo en ojo seco donde no hay daño conjuntival (uso de lentes de contacto, orbitopatía tiroidea, deficiencia de líquido lagrimal)		
Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, et al. Br J Ophthalmol 2014;98:1016– 1022.	Revision que reúne estudios que comparen ciclosporina tópica con placebo u otras terapias para pacientes con Síndrome de Ojo Seco de cualquier etiología	varios	No se realiza metanálisis por la heterogeneidad de resultados y del as etiologías para ojo seco en los estudios clínicos randomizados y controlados incluidos en la revisión.		
Akpek EK Lindsley KB, Adyanthaya	Revisión que encuentra dos estudios controlados de ciclosporina comparada con	varios	El estudio con ciclosporina al 2% encontró mejoría	No es una revisión sistemática de	



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

RS et al. Ophthalmology 2011;118:1242 -1252	placebo, uno con diseño cross-over y uno de casos controles anidado		en el score de TBUT y tinción conjuntival sin diferencias en el test de Schirmer. El estudio con ciclosporina al 1% encontró mejoría en el test de Schirmer y tinción conjuntival, si diferencias en los síntomas. El estudio cross- over fue con ciclosporina al 2%, no encontró mejoría en el TBUT o score de tinción conjuntival.	buena calidad. Los estudios analizados que incluyen el tratamiento con Ciclosporina son hechos en pocos pacientes.	
--	---	--	---	--	--

OSDI: Ocular Surface Disease Index
TBUT: Tear break up time

B) Informes de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias:

Emulsión oftálmica de Ciclosporina 0.05% (Restasis – Allergan, INC.) para enfermedad de ojo seco moderado a moderado-severo. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health – Informe de 18 de Julio de 2011.

Interpretación de los resultados

La revisión sistemática de Ramos-Casals et al se enfocó en tratamiento del SS primario. Encontró tres estudios de ciclosporina tópica controlados con placebo en 1451 pacientes con enfermedad moderada o severa.

En el estudio más grande (Sall K 2000) se compararon dos dosis de ciclosporina tópica (0.05% y 0.1%) con placebo y halló una mejora significativa en el test de Schirmer en ambos grupos comparado con placebo ($P < .007$), mientras que la mejoría en la tinción corneal solo se objetivó en el grupo de ciclosporina al 0.05% ($P = .008$; $P = 0.06$ en el grupo al 0.1%); el grupo ciclosporina 0.05% mostró una mejoría significativa en uno de los siete síntomas de discomfort ocular (visión borrosa) que fue evaluada utilizando una escala de 5 puntos ($P < 0.01$) y una disminución significativa en el uso de lágrimas artificiales ($P = .006$). El estudio fue prolongado por un año sin encontrarse mejoría adicional con la dosis de ciclosporina al 0.1% (Barber LD 2005).

Un estudio controlado (Stevenson, 2010) comparo cuatro dosis de ciclosporina (0.05%, 0.1%, 0.2%, y 0.4%) sin encontrarse una respuesta dosis dependiente. Los mejores resultados se observaron con las dosis de 0.1% y 0.05%. Tres estudios compararon la ciclosporina 0.05% con otras terapias. Kim et al (Kim EC 2009) encontraron mejoría en la evaluación subjetiva de ojo seco, TBUT, y scores del test de Schirmer en 150 pacientes tratados con ciclosporina 0.05% o con retinil palmitato 0.05% comparado con lágrimas artificiales. No se encontraron diferencias entre ciclosporina y el retinil palmitato.

Sall et al (Sall KN 2006) encontraron mejoría en los síntomas de ojo seco ($P = 0.02$) y las tinciones corneales y scores de tinción corneal ($P = .005$) para la combinación de ciclosporina y lágrimas en base a glicol comparado con ciclosporina y lágrimas artificiales estándar en 60 pacientes.

Roberts et al (Roberts CW 2007) compararon el uso de ciclosporina 0.05%, oclusión puntual y la combinación de ambas terapias en 30 pacientes; no encontraron diferencias en los resultados entre la combinación ciclosporina/oclusión puntual y la ciclosporina sola en el test de Schirmer (3.9 vs 3.0 mm en 3 minutos) y en los scores de tinción con rosa de bengala (media de cambio -1.0 vs 0.9) y un menor uso de de lágrimas artificiales diario (3.9 vs 3.2 menos usos por día).



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

Un estudio prospectivo de 6 meses (Toker E 2010) encontró mejoría significativa en las mediciones subjetivas y objetivas de ojo seco ($P < 0.001$) después del tratamiento tópico con ciclosporina 0.05%. El estudio más grande de los publicados (Sall K 2000) encontró un porcentaje mayor de eventos adversos totales en el grupo ciclosporina al 0.1% (riesgo relativo risk [RR], 1.28; IC95% 1.08-1.51) pero no hubo diferencias en el grupo ciclosporina al 0.05% (RR, 1.17; IC95% 0.98- 1.40) comparado con placebo.

La revisión sistemática de Zhou incluye estudios clínicos randomizados que comparen ciclosporina tópica a distintas concentraciones con o sin lágrimas artificiales vs placebo para el tratamiento de ojo seco.

Se analizaron los scores de OSDI, TBUT y los test de Schirmer I y II. Los eventos adversos fueron tomados como variables dicotómicas.

Como los estudios presentaban distintos tiempos de seguimiento, se extrajeron datos a los 3 meses de seguimiento, incluso cuando el estudio mostraba tiempos de seguimiento mayores. Si el tiempo de seguimiento en el estudio era menor, se tomó el período más largo.

Se realizó un análisis por subgrupo teniendo en cuenta el origen del síndrome de ojo seco, clasificándolo en Síndrome de ojo seco normal (incluido el síndrome de Sjorgen), con daño conjuntival o con daño no conjuntival.

Se seleccionaron 12 ensayos clínicos randomizados entre los cuales se incluyó el de Sall 2000.

Para el metanálisis se seleccionaron 1660 participantes (3034 ojos) y el seguimiento de los pacientes osciló entre las 2 semanas y los 6 meses de tratamiento. La edad promedio de los participantes fue de 54,87 años y el 75% fueron mujeres.

Se observó una mejoría en el score de TBUT (9 estudios incluidos, media de cambio 0.80, 95% CI, 0.13–1.46; $I^2 = 95\%$), en el test de Schirmer I (8 estudios incluidos, media de cambio 0.78, 95% CI, 0.09-1.46; $I^2 = 97\%$) pero no en el test de Schirmer II (4 estudios incluidos, media de cambio 0.08, 95% CI, -0.11-0.27; $I^2 = 0\%$) ni en el score de OSDI (3 estudios incluidos, media de cambio 0,77, 95% CI , -1,05-2.58; $I^2 = 98\%$).

En cuanto a los eventos adversos, se observó una mayor tasa de sensación de quemazón y pinchazos en el tratamiento con ciclosporina tópica que en el placebo (OR=1,61, 95%CI, 1.28-2.02, $I^2 = 21\%$).

En el análisis por subgrupos los autores analizaron los resultados en el score de BUT y de Schirmer I y evidenciaron que en el subgrupo de pacientes con síndrome de ojo seco con daño no conjuntival, no se encontraron diferencias significativas (BUT media de cambio -0.08, 95% CI , -0,62 - 0.46; Schirmer I media de cambio -0,39, 95% CI , -1.08 – 0.31). Por lo tanto la ciclosporina tópica no tendría beneficio frente a placebo en este grupo especial de pacientes.

En la revisión de Sachetti también se incluyen estudios clínicos controlados randomizados que estudian el tratamiento con ciclosporina tópica en pacientes con síndrome de ojo seco comparados con placebo u otros tratamientos

El objetivo primario fue estudiar la eficacia de la ciclosporina tópica por reportes subjetivos de mejorías sintomáticas por lo menos con 4 semanas de tratamiento. Los objetivos secundarios se basaron en la medición de tinción superficial, test de Schirmer I y II, score de TBUT, cambios en la frecuencia de uso de lágrimas artificiales, scores de OSDI y eventos adversos.

Se incluyeron 18 estudios de los cuales 9 fueron financiados por la industria farmacéutica. Dentro de estos estudios se encontraban muchos de los incluidos en las revisiones de Ramon-Casals y Zhou.

Los autores indican que no lograron concretar el metanálisis por la heterogeneidad clínica de los resultados en los estudios y las poblaciones incluidas entre otros. Por lo tanto, no pueden sacar conclusiones en cuanto a la efectividad del tratamiento con ciclosporina tópica para pacientes con síndrome de ojo seco. Sin embargo, sí sugieren que el tratamiento con ciclosporina tópica es seguro ya que no se demostraron eventos adversos graves oculares o sistémicos.

El informe canadiense de ETS se basa en la indicación de Ciclosporina 0.05% en emulsión oftálmica para ojo seco nivel 2-3 según la DEWS (International Dry Eye Workshop- Taller Internacional de Ojo



Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

(Seco). Se basó en una revisión sistemática de estudios clínicos randomizados realizada por los autores y una crítica de una evaluación farmacoeconómica del elaborador.

Los autores especifican que no encontraron estudios randomizados y controlados que se ajustaran a los criterios de inclusión y exclusión propuestos por su protocolo de trabajo (pacientes con ojo seco moderado o moderado-severo). Los estudios que encontraron fueron tres post hoc metanálisis de subgrupos financiados por el laboratorio elaborador donde se incluían pacientes con distintos grados de severidad con resultados a los 6 meses de tratamiento. El total de pacientes incluidos en los tres estudios fue de 1316. Los autores señalan que ningún estudio incluyó datos de calidad de vida y, además, que en líneas generales cuestionan algunos aspectos metodológicos de los estudios en cuanto a sesgos en la clasificación de los pacientes, pérdida de la randomización y heterogeneidad en la respuesta.

Los puntos finales evaluados fueron: visión borrosa, tinción superficial, test de Schirmer y OSDI y se realizó solo para el subgrupo de severidad 2-3 con un total de pacientes de 316. Los parámetros de seguridad (eventos adversos) también fueron evaluados tomando el total de los pacientes de los estudios.

Los autores especifican que en los estudios se muestran mejorías en todos los puntos pero encuentran inconsistencias en los resultados del test de Schirmer y visión borrosa en los 3 estudios y por lo tanto, cuestionan la relevancia clínica de estos resultados. Del mismo modo, los resultados de los scores OSDI y del score de tinción no fueron significativos.

En cuanto a los eventos adversos, se cuantificaron como frecuencias y se encontró un mayor número en los pacientes bajo tratamiento con ciclosporina (15.2 a 17.5% con ciclosporina vs 5.8 – 8.8% con el vehículo) siendo la sensación de quemazón la mayor causa. La suspensión de tratamiento por eventos serios fue numéricamente más frecuente en el grupo con ciclosporina (6.3% a 7.7%) comparado con el vehículo (4.4%-11.3%) en 2 de los 3 estudios.

Con respecto al estudio de costo-efectividad realizado por el patrocinador, los autores establecen cuestionamientos del mismo y realizan su análisis estableciendo como conclusión que el costo/día del tratamiento tópico con ciclosporina es significativamente mayor que el correspondiente al tratamiento con lágrimas artificiales y corticoides tópicos y antiinflamatorios no esteroides tópicos.

En relación a este punto, consideramos que, dado que el informe es realizado en Canadá, no es extrapolable a los costos y las coberturas de salud que existen en Argentina.

El informe de ETS de Canda incluye la percepción y opinión de pacientes que relatan la afectación de su calidad de vida por el SS, y las limitaciones para las actividades diarias (ver TV, leer, conducir). A su vez relatan la preferencia de una ciclosporina tópica aplicada dos veces al día en reemplazo de las lágrimas artificiales que deben ser aplicadas con mucha mayor frecuencia.

Describen en el informe que ninguno de los tres estudios controlados reporta puntos finales relacionados a la calidad de vida .

Finalmente, y pese a destacar que el tratamiento es avalado por Health Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/index-eng.php>) para el SS, los autores no recomiendan la inclusión de la emulsión oftálmica de Ciclosporina 0.05%.



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

Guías de Práctica Clínica (GPC):

Es recomendado por la GPC de la AHRQ de Estados Unidos publicada por la American Academy of Ophthalmology 2011. Allí, para los casos de ojo seco moderado, sugieren agregar a las primeras líneas el tratamiento con corticoides y con ciclosporina tópica, a la que consideran con un nivel de evidencia AI, citando como base de esta recomendación a la aprobación por la FDA en 2003 y a Sall et al., 2000.

Es recomendado por las GPC de la Sociedad de Optometría Clínica "Care of the Patient with Ocular Surface Disorders" (disponible en <https://www.aoa.org/documents/CPG-10.pdf>), por el colegio americano de reumatología. (disponible en https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/SjC3%B6gren_s_Syndrome/).

En una revisión narrativa el American Family Physician la considera de un beneficio dudoso (disponible en <http://www.aafp.org/afp/2009/0315/p465.pdf>)

Seguridad:

Un estudio que utilizó espectrometría de masa de cromatografía líquida de alta presión encontró que la Cmax de ciclosporina sérica en pacientes medicados en forma tópica oftálmica era unas 1000 veces inferior a la que tienen los pacientes con tratamiento sistémico con ciclosporina (estudio PK-96-004). Por eso no se espera que aparezcan reacciones sistémicas adversas con este uso (http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2014/Dispo_6613-14.pdf).

Se ha observado rash, angioedema y reacciones de hipersensibilidad.

Entre los efectos locales se pueden citar la hinchazón ocular, prurito ocular y visión borrosa. En algunos casos lleva a la discontinuidad del tratamiento.

Embarazo:

Pese a lo arriba mencionado, dado se teratogenicidad en ratas, la ANMAT considera que en el embarazo es un fármaco de categoría C (http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2014/Dispo_6613-14.pdf)

Lactancia:

Su excreción luego del uso tópico oftálmico no ha sido estudiado, sin embargo se espera que sea nula dada la concentración indetectable en sangre observada en los estudios.

Políticas de cobertura:

Hospitales especializados en oftalmología del sistema de salud público inglés como el Moorfields Eye Hospital lo incorporan en su formulario terapéutico para los casos en que el ojo seco y Sjogren no han respondido a las otras líneas terapéuticas (lágrimas, gel, corticoides). En su formulario lo incorporan en ungüento al 0,2%, y en lágrimas al 0,06% y al 0,2% (disponible en

<http://www.moorfields.nhs.uk/sites/default/files/uploads/documents/Ophthalmic%20formulary%20-%20February%202015.pdf>).

No es actualmente cubierto por el ISSN. PAMI ofrece una cobertura del 60% del importe.

Proyección de impacto presupuestario:

No se cuenta con precios de licitación por lo que se realiza una estimación en base a los precios de venta al público. Con cierta variabilidad, podrían esperarse precios de entre 20 y 40% más bajos al realizarse licitaciones (datos tomados en base a comparaciones realizadas para medicamentos para diabetes e hipertensión arterial, comité provincial de biotecnologías de Neuquén).

Closporil® 0.1% frasco gotero x 5ml \$318.92; Lacrimune® 0.05% frasco gotero x 5ml \$332.26, (Kairos web al 31 de marzo 2015). Se considera que el tratamiento mensual a una dosis de 1-2 gotas en cada ojo cada 12 horas consumiría un frasco gotero mensual, teniendo en cuenta la dosis y la estabilidad del frasco gotero informada por el fabricante una vez abierto. El tratamiento equivale



Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

aproximadamente a un frasco mensual y a 12 frascos anuales por paciente. Costo estimado del tratamiento anual: \$3827 a 3987 por paciente

La proyección de pacientes con SS a partir de datos de prevalencia de otros países, ajustando por la población de Neuquén (Censo 2010) y el porcentaje de población de Neuquén con cobertura exclusiva por salud pública, permite estimar unas 186 a 1117 personas con SS.

La proyección de impacto presupuestario sería entonces de \$711.822 a 4.453.479 por año para dar cobertura a todos los pacientes. Esta asunción presupone una misma prevalencia y captación de los pacientes que en otros países, y un uso de ciclosporina en el 100% de los casos, con una adherencia del 100% al tratamiento. En una consulta con referentes médicos de Hospitales Públicos de la red (médicos clínicos y oftalmólogos) que siguen y tratan a pacientes con SS, se estimó que se utilizaría ciclosporina tópica solamente en aquellos casos que no logran mejoría con el tratamiento estándar (lágrimas artificiales + ungüento oftálmico), y que estos podrían representar un 5% de los pacientes con SS. Tomando este dato la proyección de impacto presupuestario sería de \$35.591 a \$222.673 por año para dar cobertura a los pacientes de salud pública exclusiva.

Esto se agregaría al impacto presupuestario actual destinado al tratamiento estándar del ojo seco, que es el utilizado en lágrimas artificiales y ungüento oftálmico. En ese sentido en la última licitación anual provincial se compraron 500 envases de Gel por \$ 53.64 cada uno, y 5000 envases de Lágrimas artificiales por \$ 27.60. Asumiendo que todas fueron utilizadas para ojo seco (un pequeño porcentaje podría ser utilizado para la conjuntivitis alérgica) esto implica un gasto de \$26.820 en gel y \$138.000 en lágrimas, en total \$164.820. A este monto de gasto total anual se le debería sumar la estimación de \$35.591 a \$222.673, con lo que se alcanzaría un gasto de entre \$200.411 y \$387.493. En forma comparativa, esta última cifra es equivalente al gasto provincial anual en medicamentos antihipertensivos (Informe inversión en medicamentos antihipertensivos en la provincia de Neuquén años 2012-2013).



Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Recomendaciones

† Intervención recomendada con reservas-evidencia encontrada sugiere beneficios pero se necesitan más estudios

Fuerza de la recomendación: Débil

Calidad de la Evidencia: Baja

Balance entre efectos deseables e indeseables: Favorable

Preferencias: Tener en cuenta preferencias del paciente dada la relativa incertidumbre sobre su efectividad y los reportes de intolerancia.

Consumo de recursos o costo: Potencialmente moderado

Conclusiones

Se recomienda que la ciclosporina en colirio sea cubierta en casos puntuales de ojo seco sin respuesta a tratamiento estándar, con afectación importante de la calidad de vida, informando al paciente y realizando un control periódico evolutivo. Recomendación débil a favor de la cobertura.



Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Referencias Bibliográficas

Bloch KJ et al. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965;44:187-231

Fox RI et al. Suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol* 1986;61:28-30

Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-31.

Vitali. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatoid Arthritis* 1993;36:340-7

César Díaz López. El Síndrome de Sjögren, capítulo 47 página 335-344 en Manual Sociedad Española de Reumatología 3º Edición. Panamericana 2001.

Sjögren H. About keratoconjunctivitis sicca: keratitis filiformis with hypofunction of the lacrimal glands. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1933; 11(suppl 2):1-151.

Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1275-1284.

Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis. *Cancer Causes Control*. 1997;8:201-4.

Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):15-25.

Valéria Valim, Eliana Zandonade, Ana Maria Pereira, Odvaldo Honor de Brito Filho, Erica Vieira Serrano, Carlos Musso, Raquel Altoé Giovelli, Rozana Mesquita Ciconelli. Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Rev Bras Reumatol* 2013;53(1):24-34

Talal N. et al. Sjögren 'S síndrome. Historical overview and clinical spectrum of the disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:507-15

1º Seminar on Sjogren's syndrome 1986; *Scand J Rheumatol* 1986;(suppl.61)

Pilar Brito-Zeróna y Manuel Ramos-Casals. Evolución y pronóstico del paciente con síndrome de Sjögren primario. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(3):109-15

Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):347-354.

Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren syndrome. In: Imboden J, Hellman D, Stone JH, eds. *Current Diagnosis and Treatment in Rheumatology*. New York, NY: McGraw-Hill; 2007:237-245.

Ramos-Casals M. Treatment of Primary Sjögren Syndrome A Systematic Review *JAMA*. 2010;304(4): 452-460

Hess AD, Colombani PM, Esa AH. Cyclosporine and the immune response: basic aspects. *Crit Rev Immunol* 1986;6:123- 49



Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Jacques-Eric Gottenberg, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Symptomatic Improvement in Primary Sjögren Syndrome. The JOQUER Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;312(3):249-258.

Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2014;160(4):233-242. doi:10.7326/M13-1085

Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al; Club Rhumatismes et Inflammations and the French Society of Rheumatology. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the Autoimmune and Rituximab registry. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):1026-1031.

Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2010;62(4):960-968.

Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. PLoS One. 2013;8(5):e59868.

Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. BMJ. 2012;344:e3821.

Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(7):399-411.

Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease: CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology. 2000;107(4):631-639.

Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. Ophthalmology 2005;112(10):1790-1794.

Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin A and cyclosporine A 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. Am J Ophthalmol. 2009;147(2):206-213, e3.

Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM. An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. Eye Contact Lens. 2006;32(1):21-26.

Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. Cornea. 2007;26(7):805-809.

Toker E, Asfuroǧ lu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. Cornea. 2010;29(2):133-140.

Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, et al. Systematic reviews of randomized clinical trials on topical Cyclosporin A for the treatment of dry eye disease. Br J Ophthalmol 2014;98:1016-1022.

Zhou XQ, Wei, RL. Topical Cyclosporin A in the treatment of Dry Eye: A Systematic Review and Meta-analysis. Cornea 2014;33:760-767



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

Solans R, Labrador M, Angel Bosch J. Etiopatogenia del síndrome de Sjögren. Med Clin (Barc). 2001;116:750-5).

www.kairos.com.ar acceso el 31 de marzo 2015

Anexos

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, _____ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

(fecha)



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regla de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estándares adecuados	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy	Consideración de alternativas limitadas o costos



**Comité Provincial de Medicamentos
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

					limitada	limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”

¹ <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)²

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balance entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
Fuerte	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
Débil	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

² <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>