



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ciclosporina (Ikervis®) en el tratamiento de la queratitis grave

IPT, 39/2017. V1

Fecha de publicación: 19 de octubre de 2017[†]

El síndrome del ojo seco (queratoconjuntivitis sicca o xeroftalmía) es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y de la superficie ocular, que ocasiona malestar ocular, problemas visuales e inestabilidad de la película lagrimal con lesión potencial de la superficie ocular. Todo esto va acompañado de un aumento de la osmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie ocular (1).

Su clasificación incluye una forma, por falta de secreción acuosa (o deficiencia lagrimal) y ojo seco evaporativo (por pérdida excesiva de agua). Aunque este último es el más frecuente, no son formas mutuamente excluyentes (1). Como consecuencia de la mala lubricación de la superficie corneal (2) los pacientes muestran síntomas de irritación, picor, escozor, sensación de arenilla, malestar ocular. En función de la intensidad de la afectación pueden presentarse desde molestias leves y/o episódicas en situaciones de estrés ambiental hasta, en los casos más graves, producir molestias continuas, con fatiga visual grave, ulceraciones y queratinización corneal (3) que interfieren de forma importante en la calidad de vida de los pacientes (4). El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas referidos por el paciente y en los hallazgos clínicos objetivos, si bien no siempre existe correlación entre ambos (5). Las pruebas diagnósticas más empleadas incluyen el test de Schirmer, que mide la producción de lágrimas; el tiempo de ruptura lagrimal (TBUT en sus siglas en inglés), indicador de la estabilidad de la película lagrimal; y los test de tinción corneal, que valoran el daño epitelial de la superficie ocular (6).

La prevalencia de la enfermedad oscila entre el 10 y el 20%, aunque en poblaciones orientales se puede elevar a un 33% (7). La prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres. En España, la prevalencia es del 11% en un estudio realizado en una población mayor de 40 años (8).

Las medidas terapéuticas van encaminadas a aumentar el volumen lagrimal, reducir su osmolaridad y su evaporación, y reducir la inflamación (9). Debe revisarse la medicación tópica y sistémica que pueda contribuir a la sequedad ocular, incorporar las estrategias ambientales que reduzcan los factores externos adversos: parpadeo frecuente, en especial durante las actividades que exigen atención visual (lectura, uso de pantallas), limitar la exposición a calefacción y aire acondicionado, uso de humidificadores, uso de gafas y cámaras húmedas). En función de la gravedad de la enfermedad el tratamiento consistirá en:

a) Las lágrimas artificiales constituyen el primer escalón y el pilar fundamental del tratamiento. Están disponibles en forma líquida, oleosas o en forma de gel. Suelen incluir celulosa para mantener la viscosidad, un agente dispersante (como polietilenglicol o alcohol polivinílico) para evitar la evaporación y un conservante para evitar la contaminación. En las formas moderadas-graves se recomienda usar lágrimas sin conservantes.

b) Antiinflamatorios:

- Ciclosporina tópica: En USA se encuentra disponible a una concentración de 0,05% (Restasis®); indicado para aumentar la producción de lágrimas en pacientes con inflamación ocular asociada a la queratoconjuntivitis sicca. Se administra dos veces al día y está disponible como medicamento extranjero (10). En España y en la UE la ciclosporina se administra como fórmula magistral a concentraciones entre 0,05% to 2% en forma de emulsiones oftálmicas en aceite de oliva o de ricino (11).

- Corticoides tópicos, que se administran a baja dosis durante períodos breves de tiempo por los riesgos asociados de cataratas y glaucoma (9).

c) En un escalón posterior se recurre a otras medidas:

- Estimulantes de la secreción lagrimal (secretagogos) (colinérgicos: la pilocarpina, uso en Síndrome de Sjögren, aunque asociado a efectos adversos sistémicos; purinérgicos no disponible fuera de estudios clínicos).

- Tapones lagrimales para ocluir temporal o permanentemente el drenaje lagrimal.

- Suero autólogo para administrar tópicamente en forma de lágrimas.

d) Procedimientos quirúrgicos, en caso de ulceraciones corneales o defectos epiteliales persistentes: Tarsorrafia, transplante de membrana mucosa o amniótica (12).

CICLOSPORINA 0,1% (IKERVIS®)

Ikervis® 1 mg/ml colirio en emulsión (ciclosporina 0,1%) está indicado en el tratamiento de la queratitis grave en pacientes adultos con xeroftalmía que no ha mejorado pese al tratamiento con lágrimas artificiales.

Está disponible en envases unidos de 0,3 ml para su administración tópica. La dosis recomendada es una gota una vez al día, que se aplicará en el (los) ojo(s) afectados a la hora de acostarse. Tras la administración debe desecharse el excedente de medicamento que quede en el envase (13).

La formulación lleva cloruro de cetalconio como excipiente.

Farmacología

La ciclosporina es un inmunomodulador con propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, que inhibe la liberación de interleukina-2 durante la activación de las células T, causando una supresión de la respuesta inmune mediada por células (14).

La administración tópica de ciclosporina no produce niveles plasmáticos cuantificables en la mayoría de los pacientes (15). Está contraindicada en infección ocular o periocular activa o sospecha.

La administración conjunta con un colirio que contenga corticosteroides puede potenciar los efectos de la ciclosporina sobre el sistema inmunitario.

Eficacia

La eficacia de ciclosporina 0,1% en el tratamiento de Síndrome de Ojo Seco grave se apoya dos estudios fase III realizados en adultos, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos de 6 meses de duración y controlados con su vehículo.

El estudio pivotal SANSIKA incluyó pacientes con Síndrome de Ojo Seco grave, y una extensión abierta de 6 meses más. El estudio complementario SICCANOVE incluyó pacientes con afectación moderada y grave.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de enero de 2017

El *ensayo pivotal SANSIKA* se llevó a cabo en 9 países europeos.

Criterios de inclusión:

- mayores de 18 años
- síndrome de ojo seco :
- ✓ Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI en sus siglas en inglés) ≥ 23 . Este índice se presenta en una escala de 0 a 100: de 23 a 32 puntos corresponden a gravedad moderada y de 33 a 100 se considera grave (16).

✓ Queratitis intensa, definida como puntuación de 4 en la escala modificada de Oxford, evaluada mediante tinción corneal con fluoresceína (CFS en sus siglas en inglés). La escala de puntuación abarca de 0 a 5 puntos (17).

✓ Puntuación en el test de Schirmer sin anestesia ≥ 2 mm y < 10 mm/5 min. Este test mide la secreción lagrimal, un valor mayor de 10 mm corresponde a una secreción normal (18).

Criterios de exclusión (entre otros):

- Pacientes con anomalías oculares que pudieran afectar a la superficie ocular o requirieran tratamiento tópico, y aquellos con antecedentes de trauma o infección ocular, cirugía refractiva previa o uso de lentes de contacto durante el estudio, entre otros.

- Tratamiento ocular tópico con: ciclosporina, tacrolimus o sirolimus dentro de los 90 días anteriores a la vista de selección; con corticosteroides, antibióticos, pilocarpina, antihistamínicos o colirios con cloruro de benzalconio dentro de los 30 días anteriores a la visita de selección. Estos tratamientos fueron prohibidos también durante el estudio.

- Cualquier cambio en los tratamientos sistémicos dentro de los 30 días anteriores a la visita de selección o durante el estudio que pudiera afectar al ojo seco (pilocarpina, antihistamínicos, ansiolíticos, beta-bloqueantes, inmunosupresores, etc.).

- También se excluyeron mujeres embarazadas o en lactancia, pacientes con historia de alergia o cáncer en los últimos 5 años.

- Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir una gota de ciclosporina 0,1% (grupo de tratamiento) o de vehículo (grupo control) una vez al día en cada ojo afectado antes de acostarse. Se permitió el uso a demanda de lágrimas.

El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de la emulsión de ciclosporina 1 mg/mL sobre el vehículo a los 6 meses de tratamiento. La variable principal de eficacia consistió en la tasa de respondedores en una variable compuesta de signos y síntomas (CFS-OSDI). Se definió respondedor como la mejoría de al menos 2 puntos en la graduación de la CFS y de al menos un 30% en el índice OSDI.

Como variables secundarias se midió el OSDI y la graduación de la CFS de forma independientemente y otras variables como: puntuación en el test de Schirmer, uso de lágrimas artificiales, tiempo de ruptura lagrimal, expresión de HLA-DR de la superficie conjuntival (valora el grado de inflamación), la puntuación en la escala analógica visual de síntomas (VAS) y la calidad de vida mediante el cuestionario NEI-VFQ-25.

La eficacia se analizó en el "ojo de estudio" (aquél en la peor situación). En caso de igualdad se eligió el ojo derecho.

Resultados

El estudio incluyó un total de 245 pacientes (154 en el brazo de ciclosporina 0,1% y 91 en el brazo de vehículo), en su mayoría mujeres (85,3%, 73,2% postmenopáusicas), con una edad media de 61,3 años. Casi todos los pacientes (97,6%) sufrían una afectación bilateral, y un 37,6% presentaba Síndrome de Sjögren.

En el momento de la aleatorización los pacientes presentaban una puntuación basal de 4 en CFS y una puntuación de en el índice OSDI de 61,44 en el grupo de ciclosporina 0,1% y 58,77 en el grupo control. La valoración con la escala analógica visual (VAS) fue de 55,6 mm vs 54,5 mm, respectivamente.

Variable principal

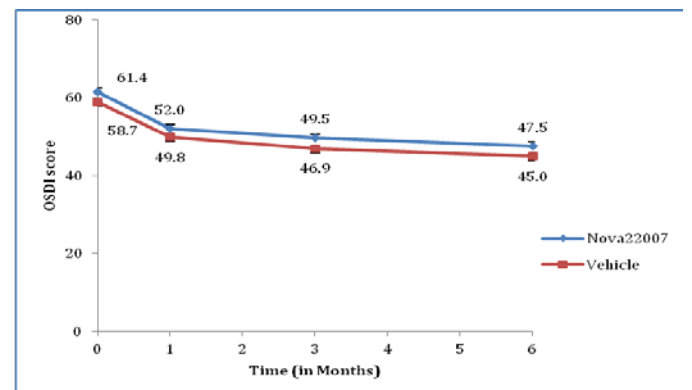
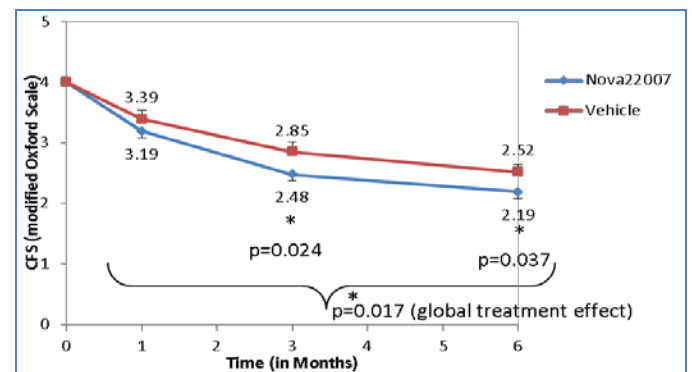
A los 6 meses, 44 pacientes (28,6%) de los pacientes tratados con ciclosporina 0,1% y 21 pacientes (23,1%) tratados con vehículo cumplieron los criterios de respuesta. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0.326$).

Variables secundarias

No se encontraron diferencias significativas en las tasas de respondedores de los tres parámetros analizados (siguiendo la misma definición que para la variable primaria): CFS (51,9% vs 45,1%; $p=0,346$), OSDI (39,6% vs 39,6%; $p=0,939$), ni en la escala analógica visual de síntomas (mejoría $\geq 30\%$ respecto a medida basal: 31,2% vs. 37,4%; $p=0,302$).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos cuando se evaluó el cambio medio respecto a la medida basal para CSF (-1,76 vs -1,42; $p=0,037$), pero no para el índice OSDI: -13,6 vs. -14,1; ni para la escala analógica visual de síntomas (-12,1 vs -12,2).

Figura 1.- Cambio en la puntuación CSF y OSDI durante estudio SANSIKA.



Además del efecto sobre los signos y síntomas, en el estudio pivotal se evaluaron otros aspectos:

- La puntuación del test de Schirmer (sin anestesia) fue similar en los dos grupos al inicio del estudio (3,7 vs 3,9 mm/5 min), y en ambos se detectó una mejoría a los 6 meses del período de tratamiento (+2,2 vs +1,5 mm/5 min; no significativa).

- El uso de lágrimas artificial era similar entre ambos grupos en el momento de la inclusión (mediana de uso: 9,2 vs 10,2 gotas/día/ojo). Durante el ensayo hubo una reducción progresiva en los dos grupos (mediana de uso entre el 3º y 6º mes: 4,4 gotas vs 5,4 gotas/día/ojo; diferencia no significativa)
- El tiempo de ruptura lagrimal medio al inicio estuvo acortado en ambos grupos (3,3 vs 3,5 segundos), que experimentaron una mejoría durante el período de tratamiento. Las diferencias a los 6 meses (+0,75 vs +0,30) no fueron significativas.
- En cuanto a la reducción de la inflamación de la superficie ocular, detectada mediante la expresión del antígeno leucocitario humano HLA-DR (por citología de impresión) se observó diferencia significativa a favor de ciclosporina 0,1% a los 6 meses (P=0,021) en el número de unidades arbitrarias de fluorescencia (AUF) pero no en el número de células que expresaron el antígeno.
- Respecto a la calidad de vida, la puntuación en el cuestionario NEI-VFQ-25 al inicio fue de 71,9 vs 74,0, respectivamente y el cambio experimentado por ambos grupos fue similar (+4,1 vs +4,0)
- La compañía realizó una serie de análisis post-hoc en el que se obtuvieron los siguientes resultados:
 - Tasa de respondedores CSF-OSDI (definiendo mejoría en CSF como incremento de 3 grados): 18,8% vs 7,7% (p=0,016)
 - Tasa de respondedores CSF (definiendo mejoría en CSF como incremento de 3 grados) 35,6% vs 14,5% (p=0,001)
 - Evaluación de la osmolaridad lagrimal: al inicio, el 22,1% vs 23,1% de los pacientes presentaban una osmolaridad > 308 mOsm/L (media al inicio: 331,0 vs 321,5 mOsm/L). A los 6 meses el cambio fue de -26,7 vs -16,7 mOsm/L (p=0,048).

Tabla 1: Análisis variable principal del estudio SANSIKA

	Ciclosporina 0,1%	Vehículo	p
Variable primaria compuesta	N= 154	N= 91	
Respuesta CFS-OSDI 6 m			
Respondedores, n (%)	44 (28,6)	21 (23,1)	0,326
No respondedores, n (%)	110 (71,4)	70 (76,9)	
Respuesta CSF 6 meses	N= 154	N= 91	
Respondedores, n (%)	80 (51,9)	41 (45,1)	0,346
No respondedores, n (%)	74 (48,1)	50 (54,9)	
Respuesta OSDI 6 meses	N= 154	N= 91	
Respondedores, n (%)	61 (39,6)	36 (39,6)	0,939
No respondedores, n (%)	90 (60,4%)	90 (60,4%)	

De los 208 pacientes que finalizaron la fase controlada del estudio SANSIKA, 207 entraron en la extensión abierta, en la que todos recibieron ciclosporina 0,1% durante 6 meses adicionales.

La tasa de respondedores a los 12 meses en el grupo Ciclosporina 0,1%/ ciclosporina 0,1% fue de 39,1% y de 38,0% en los tratados con vehículo/ ciclosporina 0,1%. La respuesta CFS a los 12 meses fue 65,6% vs 54,4%; en el índice OSDI la respuesta fue mayor en los primeros 6 meses que en la última fase de tratamiento.

Una vez finalizado el estudio SANSIKA (estudio de 12 meses), se pidió a los pacientes que entrasen en un estudio posterior a este. Se trataba de un estudio abierto, no aleatorizado, de un solo brazo y de una extensión de de 24 meses del estudio SANSIKA.

Los pacientes pudieron recibir Ciclosporina 0.1% en caso de experimentar un empeoramiento de su queratitis.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la duración de la mejora tras finalizar el tratamiento con ciclosporina 0,1% una vez que el paciente había mejorado (esto es, un incremento de al menos 2 grados en la escala de Oxford modificada).

Se incluyeron 67 pacientes (el 37,9 % de los 177 pacientes que finalizaron el estudio SANSIKA). Tras el periodo de 24 meses de duración, el 61,3 % de los pacientes incluidos en la población principal de eficacia no sufrió una recidiva de acuerdo con las puntuaciones CFS. El porcentaje de pacientes que sufrió una recidiva grave de la queratitis fue del 35 % y del 48 % en pacientes tratados con ciclosporina 0,1% durante 12 meses y 6 meses respectivamente en el estudio

Basándose en el primer cuartil (no se pudo calcular la mediana debido al bajo número de recidivas), el tiempo hasta la recidiva (vuelta a CFS de grado 4) fue ≤ 224 días y ≤ 175 días en pacientes tratados con ciclosporina 0,1% durante 12 y 6 meses respectivamente. Los pacientes pasaron más tiempo en CFS de grado 2 (mediana de 12,7 semanas/año) y grado 1 (mediana de 6,6 semanas/año) que en CFS de grado 3 (mediana de 2,4 semanas/año) y CFS de grados 4 y 5 (mediana de 0 semanas/año).

Durante la evaluación de los síntomas de xeroftalmía mediante la escala visual analógica (EVA) se observó un empeoramiento de las molestias del paciente desde el momento en que se suspendió el tratamiento por primera vez hasta su reinicio, con la excepción del dolor, que se mantuvo relativamente bajo y estable. La mediana global de la puntuación de la EVA aumentó entre el momento en que se interrumpió el tratamiento por primera vez (23,3 %) y el momento en que se reinició (45,1 %).

No se observaron cambios significativos en otros criterios de valoración (tiempo de ruptura de la película lagrimal, la prueba de tinción con verde de lisamina y prueba de Schirmer, NEI-VFQ y EQ-5D) a lo largo del estudio de ampliación.

El *ensayo clínico Fase III SICCANOVE* se llevó a cabo en 5 países europeos.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años
- Síndrome de Ojo Seco con al menos un síntoma de intensidad moderada grave (quemazón, sensación de cuerpo extraño, picor, sequedad de ojos, dolor, visión borrosa, sensación pegajosa, fotofobia),
 - Queratitis de moderada a grave, definida como una puntuación en la CSF entre 2 y 4 según la escala modificada de Oxford
 - Test de Schirmer sin anestesia entre ≥2 mm y <10 mm/5 min
 - Puntuación > 4 en la tinción del verde de lisamina.

El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de la emulsión de ciclosporina 0,1% sobre el vehículo al final del estudio (mes 6). Se analizó una co-variable primaria de eficacia compuesta por una variable objetiva (signos) en la que se midió el cambio medio en CSF con respecto a la medida basal y por otra subjetiva (síntomas) que consistió en el cambio medio en la puntuación global de molestias oculares no relacionadas con la instilación del medicamento respecto al valor basal.

Los pacientes recibieron ciclosporina 0,1% o vehículo en el “ojo de estudio” (el más afectado, o en caso de igualdad, el derecho). La administración de lágrimas artificiales estaba permitida hasta un máximo de 6 veces al día.

Resultados

Se incluyeron 496 pacientes, de los que 7 se excluyeron de la población de análisis. Un total de 241 pacientes recibieron ciclosporina 0,1% y 248 pacientes recibieron Vehículo. De los 489 pacientes (población de análisis principal), el 84,5% fueron mujeres, la mayoría menopáusicas (71,2%, 294/413). La edad media de la población fue 57,6 años en el grupo de ciclosporina 0,1% vs 58,8 años en el grupo de vehículo. Alrededor del 36% tenían Síndrome de Sjogren.

El cambio medio en CSF a los 6 meses con respecto a la medida basal mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en favor de ciclosporina (cambio medio respecto del nivel basal de -1,05 vs -0,82; $p=0,009$). En el cambio medio respecto al nivel basal de las molestias oculares evaluadas mediante una escala analógica visual (-12,82 vs -11,21) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

El cambio en la tinción del verde de lisamina fue algo mayor en el grupo de ciclosporina que en el de vehículo durante todo el ensayo (-2,37 vs -2,18; $p=0,048$). Asimismo, el porcentaje de respondedores en síntomas oculares (reducción de $\geq 25\%$ en disconfort ocular medido por VAS) fue de 50,21% vs 41,94% ($p=0,048$).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el test de Schirmer, TBUT, tasa de respuesta completa en CSF, índice OSDI y en la evaluación de la eficacia por el investigador.

Se llevó a cabo una serie de análisis (post-hoc) en los que se evaluó la eficacia estratificando la población según la gravedad de los pacientes:

- Pacientes con $CSF \geq 3$ y $OSDI \geq 23$ (50% de la población de ensayo; $n=246$). Se detectaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ciclosporina en el porcentaje de pacientes:
 - respondedores en signos (incremento de $CSF \geq 2$);
 - respondedores en ambos: signos (incremento de $CSF \geq 2$) y síntomas (incremento del 30% en índice OSDI); y
 - respondedores en signos (incremento de $CSF \geq 2$) y síntomas (mejoría en el índice OSDI 7,3 puntos en pacientes con $OSDI=23-32$ y 13,4 puntos en pacientes con $OSDI \geq 33$)
- Pacientes con $CSF \geq 4$ (enfermedad grave). Representan el 17% población de estudio ($n=85$). Se identificaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ciclosporina en:
 - la mejoría de la CFS con respecto a la medida basal fue -1,47 vs -0,69 ($p=0,002$).
 - porcentaje de respondedores en signos (incremento de $CSF \geq 2$) y síntomas (incremento de 30% OSDI) fue 32,56% vs 7,14% ($p=0,003$).
 - en la tinción del verde lisamina y en el test de Schirmer.
- Pacientes con $CSF \geq 2$ (pacientes con enfermedad moderada), que representaban el 36% de la población del ensayo ($n=178$) se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ciclosporina en el porcentaje de pacientes que experimentaron respuesta completa (CFS = 0).

Tabla 2: Análisis variable principal SICCANOVE

Variable primaria compuesta	Ciclosporina 0,1%	Vehículo	p
Cambio a 6 m CFS-VAS			
Cambio en CSF	N = 241	N = 248	
Media \pm SD	-1,05 \pm 0,98	-0,82 \pm 0,94	0,009
Mediana (Rango)	-1,0 (-4,0; 2,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)	
Cambio en disconfort ocular (VAS)	N = 238	N = 245	
Media \pm SD	-12,82 \pm 18,59	-11,21 \pm 19,35	0,808
Mediana (Rango)	-12,50 (-62,1; 42,3)	-8,54 (-74,8; 43,0)	

Meta-análisis con los datos de los estudios SANSIKA y SICCANOVE

La compañía realizó este meta-análisis utilizando la misma variable, análisis y metodología que en el estudio SANSIKA.

La variable compuesta CFS/OSDI al mes 6 se evaluó en:

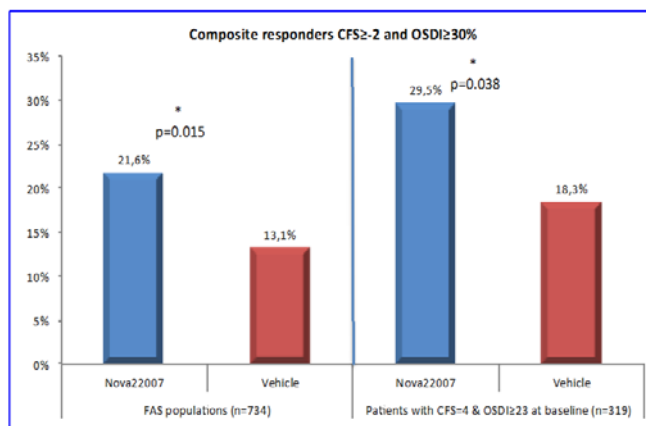
- En la población combinada de 734 pacientes (SANSIKA $n=245$ y SICCANOVE $n=489$).
- En la población con Síndrome de Ojo Seco grave ($CFS=4$ y $OSDI \geq 23$), formada por la población incluida en el estudio SANSIKA y un subgrupo de los pacientes incluidos en el estudio SICCANOVE (ciclosporina 0,1% $n=39$; vehículo $n=35$).

La tasa de respondedores en signos y síntomas fue mayor en el grupo de ciclosporina 0,1% que en el que recibió vehículo, siendo las diferencias estadísticamente significativas, tanto en la población global (FAS) como en la que presentaba enfermedad grave.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad grave por Síndrome de Sjögren ($n=130$), la tasa de respondedores fue 23,4% para ciclosporina 0,1% y 9,4% para el vehículo ($OR=3,04$; $IC95\% 1,13-9,50$; $p=0,036$), frente a una tasa de 19,2% y 11,6%, respectivamente (no significativa) en el análisis de la población global.

La medida de la expresión HLA-DR en la superficie conjuntival por citología de impresión (que se realizó en todos los pacientes del SANSIKA y en un subgrupo de 70 pacientes del estudio SICCANOVE) demostró que la inflamación fue más elevada en los pacientes más graves (grado 4) en comparación con los de grado 3 y 2 al inicio del estudio. La expresión del HLA DR y se redujo significativamente en mayor medida en el grupo de ciclosporina 0,1% con que en el de vehículo a los 6 meses.

Figura 2: Meta-análisis de la variable compuesta respuesta CFS/OSDI



Seguridad

Los datos de seguridad se basan fundamentalmente en la información proporcionada por los 602 pacientes que recibieron alguna dosis de ciclosporina durante todo el desarrollo clínico. La exposición a largo plazo incluyó 396 pacientes expuestos a ciclosporina 0,1% durante al menos 6 meses y 114 durante al menos 12 meses.

Los pacientes fueron predominantemente mujeres (439; 84,4%), la mayoría postmenopáusicas (71,3%). La edad media de la población incluida fue 59,3 años; el 35% de los pacientes tenían más de 65 años y sólo el 12% de los pacientes más de 75 años. El 53,5% de los pacientes (278) presentaban una enfermedad grave (tinción corneal con fluoresceína grado 4 y 5) y un tercio de los pacientes (34,6%) tenían Síndrome de Sjögren.

En el conjunto de los estudios Fase III los efectos adversos relacionados con la medicación se produjeron en mayor proporción con ciclosporina 0,1% que con el vehículo (35,9% vs 20,3%; RR= 1,767; IC95%=1,38-2,27). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron de tipo ocular (35,1% con ciclosporina vs 17,6% con vehículo) y fueron más graves en el grupo de ciclosporina 0,1% (21,7% vs 10,6%; RR= 2,11; IC95%=1,46-3,04).

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron las reacciones oculares: 46,7% de los pacientes (n= 243), en los que en el 38,7% (201 pacientes) se consideraron relacionadas con el medicamento.

Las reacciones adversas oculares comunicadas con mayor frecuencia fueron dolor ocular (19%), irritación ocular (17,8%), aumento del lagrimeo (6,2%), hiperemia ocular (5,5%), hiperemia conjuntival (2,5%), eritema palpebral (1,7%), y visión borrosa, edema palpebral, (1,3%).

Con menor frecuencia se comunicaron edema conjuntival, trastorno lagrimal, secreción ocular, prurito ocular, irritación conjuntival, conjuntivitis, sensación de cuerpo extraño en los ojos, depósito ocular, queratitis, blefaritis, descompensación corneal, chalazión, infiltrados corneales, cicatriz corneal, prurito palpebral, iridociclitis.

En el 28,1% de los pacientes se comunicaron reacciones adversas sistémicas con una frecuencia similar en el grupo de ciclosporina y en el de vehículo. La más frecuentemente relacionada con ciclosporina fue cefalea.

Un total de 42 pacientes (10,6%) abandonaron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso ocular, frente al 7,1% de los pacientes que recibieron vehículo.

Durante el desarrollo del producto, se produjo un cambio de formulación, sustituyendo uno de los excipientes (cloruro de benzalconio, 0,02%) por cloruro de cetalconio (0,005%). El primero se utilizó en el estudio SICCANOVE y en el estudio fase IIa, y el cloruro de cetalconio se utilizó en el estudio SANSIKA y en el fase IIb. En general, la incidencia de reacciones adversas fue similar en los dos estudios principales, con una menor incidencia de acontecimientos oculares graves en el estudio en el que los pacientes estuvieron expuestos a cloruro de cetalconio comparado con cloruro de benzalconio. La tasa de abandonos fue similar entre ambos estudios.

Durante los estudios fase III 31 pacientes (4%) presentaron un acontecimiento grave. En dos casos se consideró relacionado con el tratamiento, uno con el vehículo (agudeza visual reducida) y otro con ciclosporina (descompensación epitelial de la córnea), que se resolvió en un mes sin secuelas.

Con respecto al riesgo del incremento de la presión intraocular, la monitorización realizada en ambos ensayos fase III mostró que las presiones intraoculares se mantuvieron estables en ambos grupos de tratamiento y solo unos pocos pacientes (6/741) tuvieron una presión intraocular por encima del límite normal en algunas ocasiones, sin que en ningún caso el incremento fuera mantenido.

La formulación oleosa puede producir visión borrosa con la instilación, y por ello se recomienda administrar el colirio al acostarse, para reducir el impacto.

En principio la administración tópica resulta en una baja exposición sistémica al medicamento, por lo que se considera que el riesgo de interacciones es limitado. No obstante, la administración concomitante con corticoides tópicos podría potenciar el efecto inmunosupresor de la ciclosporina.

DISCUSIÓN

Ikervis® (ciclosporina al 0,1%) está indicado en el tratamiento de la queratitis grave en pacientes adultos con xerofthalmía que no ha mejorado pese al tratamiento con lágrimas artificiales.

La aproximación terapéutica en el Síndrome de Ojo Seco se basa en el alivio y control de los signos y síntomas. Para ello las lágrimas artificiales son el primer escalón terapéutico y han de emplearse en todos los casos, junto con las medidas ambientales y de higiene palpebral. El resto de las opciones terapéuticas se emplean según el tipo y gravedad de la afectación. Para las formas moderadas-graves se recomiendan los tratamientos dirigidos al control de la inflamación, entre los que se encuentran los corticoides y la ciclosporina. Este uso está recogido en las guías terapéuticas de referencia (19) (20) (21).

En España no se encuentra autorizado ningún colirio de ciclosporina por lo que se utilizan formulaciones magistrales, a diferentes concentraciones. Restasis® (ciclosporina 0,05%) está disponible como medicamento extranjero. Por tanto, Ikervis® representa el primer colirio de ciclosporina disponible comercialmente y que permite la administración oftálmica de ciclosporina una vez al día.

En los estudios fase III ciclosporina 0,1% no demostró superioridad frente al vehículo (grupo control) en la variable principal combinada que evalúa la mejoría de signos y síntomas en pacientes con ojo seco. Sólo en el meta-análisis que incluyó la población con mayor gravedad y en los análisis posteriores seleccionando la población más grave se alcanzó significación estadística en esta variable combinada.

En el análisis por separado de cada una de las variables que constituyen la variable combinada se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ciclosporina 0,1% en el daño de la superficie ocular (variable objetiva que mide los signos). La magnitud del efecto fue modesta, del orden de -0,35 (SANSIKA) y -0,23 (SICCANOVE) en una escala que abarca de 0 a 5 puntos. En la variable de los síntomas no se observó mejoría con ciclosporina 0,1% en comparación con el vehículo.

La compañía realizó análisis post-hoc de cada uno de los estudios estratificando la población por gravedad. En estos análisis los resultados fueron más favorables a ciclosporina 0,1% y la magnitud del efecto mayor en los pacientes más graves. Sin embargo, el carácter post-hoc de estos análisis limita la robustez de los resultados.

En el meta-análisis realizado con los datos del estudio SANSIKA y SICCANOVE, la tasa de respondedores fue superior con ciclosporina 0,1%. El beneficio se observó en la reducción de los síntomas y de los signos, y tanto en la población total como en la que presentaba enfermedad grave.

Con respecto al efecto antiinflamatorio de ciclosporina, en ambos estudios se observó una reducción significativa del marcador de inflamación del epitelio conjuntival (HLA-DR). Si bien, se podría esperar que la reducción de la inflamación superficial resultara en una mejoría en la calidad y la cantidad de lágrimas producidas no se observó mejoría significativa de ciclosporina en comparación con el vehículo en el volumen de lágrimas (test de Schirmer), ni tampoco en el tiempo de ruptura de la película lagrimal. El análisis de la

osmolaridad lagrimal mostró una reducción significativamente mayor en los tratados con ciclosporina 0,1%. Sin embargo, el carácter post-hoc de este análisis limita la robustez de los resultados.

En relación al impacto sobre la calidad de vida, debe tenerse en cuenta que los síntomas de ojo seco a menudo no correlacionan bien con los signos, pero se consideran importantes en el diagnóstico y tratamiento del ojo seco, tal como aparecen en la propia definición de la enfermedad (21). Esta discrepancia se ha atribuido a los cambios producidos sobre las terminaciones nerviosas corneales, la osmolaridad y la presencia de inflamación (4). Los pacientes incluidos en el estudio pivotal se encontraban en un estadio grave, con presencia de síntomas constantes y que limitaban su actividad (índice OSDI de 60 aproximadamente). Ambos grupos experimentaron mejoría, aunque con una diferencia irrelevante entre ellos (-12,8 puntos en el grupo de ciclosporina 0,1% vs -11,21 puntos los que recibieron el vehículo). En el caso de una enfermedad grave, como la propuesta en la indicación, se ha descrito una diferencia mínima clínicamente relevante de 7,3 a 12,4 puntos, lejos de la establecida en este ensayo (1,5 puntos) (22). Por otro lado, no se puede descartar un posible papel del propio vehículo en los pacientes con síntomas moderados (23).

Globalmente, el efecto observado durante los primeros 6 meses de tratamiento se mantuvo durante el período de 6 meses posterior, aunque el número de pacientes seguidos fue limitado.

Los problemas de seguridad más importantes asociados a la ciclosporina son locales (oculares) y relacionados con la instilación del medicamento (dolor, irritación, hiperemia, lagrimeo). En general son efectos conocidos y transitorios pero dada la elevada incidencia de alguno de ellos (dolor en el 19% e irritación en el 17% de los pacientes) podrían condicionar la adherencia al tratamiento.

No se dispone de una comparación directa con la formulación magistral de 0,05% utilizada habitualmente ni la disponible en USA Restasis®.

El caso de descompensación corneal descrito en el grupo de ciclosporina 0,1% ha sido incluido en la ficha técnica (sección 4,8) y reflejado en el Plan de Manejo de Riesgos como importante riesgo potencial.

El Síndrome de Ojo Seco es una enfermedad cuya prevalencia aumenta con la edad (en mujeres < 50 años 5,7% frente a 9,8% en ≥ 75 años; en varones de 50-54 años 3,9% frente a 7,7% en ≥ 80 años) una de las limitaciones es el número reducido de pacientes por encima de los 65 y de los 75 años. (24, 25). La media de edad en los estudios ha sido 60-62 años en el SANSIKA y 57-58 en el SICCANOVE. El número de pacientes mayores de 75 años incluidos en los estudios es reducido por lo que no se conoce si el tratamiento con ciclosporina 0,1% podría suponer algún tipo de riesgo para esta población. De los análisis de los estudios no se desprende un incremento del riesgo en ancianos.

La administración tópica limita la exposición sistémica al medicamento y también el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Por la naturaleza del principio activo debe vigilarse la posibilidad de desarrollar infecciones oportunistas y considerar el potencial carcinógeno de la ciclosporina (26). Con respecto al primer evento se han descrito algunos casos de infecciones oculares (un caso de queratitis bacteriana y un caso de herpes zoster oftálmico). Ante este riesgo, su uso está contraindicado en los pacientes con sospecha o presencia de infección ocular y es un acontecimiento que será específicamente monitorizado dentro del Plan de Manejo de Riesgos.

Durante el desarrollo no se detectó ningún caso de neoplasias. Teniendo en cuenta la necesidad de administrar crónicamente la ciclosporina este riesgo debe tenerse en cuenta durante el tratamiento, en especial los relacionados con la córnea, la conjuntiva y la zona cutánea periocular.

CONCLUSIÓN

La ciclosporina 0,1% vía oftálmica representa una opción estandarizada autorizada en el tratamiento de la queratitis grave en pacientes adultos con xerofthalmía que no ha mejorado pese al tratamiento con lágrimas artificiales.

La eficacia de ciclosporina 0,1% se basa fundamentalmente en una modesta mejora del daño epitelial producido en la superficie corneal, la inflamación y la osmolaridad lagrimal (puestos de manifiesto mediante análisis post-hoc y de subgrupos, así como de algunas variables secundarias de eficacia, en los que seleccionaron a los pacientes más graves), sin que se hayan observado mejoras relevantes en cuanto al control de los síntomas de la enfermedad.

Los efectos adversos asociados a la instilación del medicamento más frecuentes son dolor e irritación.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez obtenida la resolución de financiación de Ikervis® (ciclosporina 0,1%) no se considera necesario modificar este informe de posicionamiento terapéutico.

REFERENCIAS

1. Lemp MA. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
2. Morales-Fernández L, Pérez-Álvarez J, García-Catalán R, Benítez-del-Castillo JM y García-Sánchez J. Correlación clínico-histológica en los pacientes con ojo seco. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(7):239-245.
3. Messmer EM: The pathophysiology, diagnosis and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 71-82. DOI: 10.3238/arztebl.2015.
4. Barabino S, Labetoulle M, Rolando M, Messmer EM. Understanding symptoms and quality of life in patients with dry eye syndrome. *Ocul Surf* 2016; 14(3):365-376.
5. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al.: Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 161-6.
6. Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beuerman RW. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3449-54.
7. Merayo Lloves J. Conceptos actuales en ojo seco. Del síndrome a la enfermedad. Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea (GESOC). 2012 [citado 14 de abril de 2014]. Disponible en: www.ojoseco.org/wp-content/uploads/2012/09/ojoseco.pdf.
8. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubiña B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2601-6.
9. Shtein RM. Dry eyes. UpToDate. Last updated May 06, 2016. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/dry-eyes>.
10. RESTASIS® (cyclosporine ophthalmic emulsion) 0.05%; FDA Approved Drug Products en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050790s020lbl.pdf.
11. Kauss M, Charles S, Brandely ML, Darrodes M, Jomaa K, Chast F. Collyres de ciclosporine: étude d'une cohorte de patients de 2009 à 2013. *J Fr Ophtalmol* 2015; 38(8): 700-708.



12. Sainz de la Maza MT. Protocolo terapéutico ante un ojo seco. *Studium Ophthalmologicum* 2008; 26(3): 175-180
13. Ficha Técnica Ikervis® disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002066/WC500186590.pdf (acceso 20 de septiembre de 2016).
14. Yavuz B, Pehlivan SB, Ünlü N. An Overview on Dry Eye Treatment: Approaches for Cyclosporin A Delivery. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:194848
15. Ikervis® EPAR disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002066/WC500186592.pdf (acceso 20 de septiembre de 2016)
16. Walt JG, Rowe MM, Stern KL. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. *Drug Inf J*. 1997;1431-1436.
17. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
18. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:108-152. Disponible en: <http://www.tearfilm.org/dewsreport/pdfs/Methodologies%20to%20Diagnose%20and%20Monitor%20Dry%20Eye%20Disease.pdf>.
19. American Academy of Ophthalmology Corneal/External Disease Panel. Preferred Practice Panel Guidelines. Dry Eye Syndrome. American Academy of Ophthalmology; 2013.
20. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Cyclosporin for treating dry eye disease that has not improved despite treatment with artificial tears. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2015 Dec 16. [cited 2016 Sep 12]. Available: <https://www.guideline.gov>.
21. Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5(2) <http://www.theocularsurfacejournal.com/>
22. Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128:94-101.
23. Aragona P. Topical cyclosporine: are all indications justified? *Br J Ophthalmol* 2014;98:1001-10022014.
24. Schaumberg, D.A., Sullivan, D.A., Buring, J.E., Dana, M.R. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:318-326.
25. Schaumberg, D.A., Dana, R., Buring, J.E., Sullivan, D.A. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:763-768.
26. Durnian JM, Stewart RMK, Tatham M, Batterbury M, Kaye SB. Cyclosporin-A associated malignancy. *Clinical Ophthalmology* 2007; 1(4) 421-430.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de medicamentos Sacyl

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oftalmología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación Española de Ojo Seco han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.