



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tyrvaya (wareniklina)

we wskazaniu:

Oporna na leczenie ciężka postać zespołu suchego oka

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

DWOK.414.1.2026

Data ukończenia: 13 lutego 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

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

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Wytyczne kliniczne	5
3. Opinie ekspertów klinicznych	11
4. Alternatywne technologie medyczne	17
5. Wskazanie dowodów naukowych	18
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
5.2. Opis badań włączonych do analizy	18
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	20
5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29
5.5. Podsumowanie	31
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	33
7. Kluczowe informacje	35
8. Źródła	39
9. Załączniki	41
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	41

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 01.09.2025 r., znak PLD.45340.1738.2025.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 01.09.2025 r., korekta wskazania: pismo znak PLD.45340.1738.2025.3.AD z dnia 11.02.2026 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Tyrvaya (wareniklina), aerozol, 0,03 mg; 2x4,2 ml,

we wskazaniu (po korekcie): oporna na leczenie ciężka postać zespołu suchego oka.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia informacji, w dniu 23.01.2026 r. Ministerstwo Zdrowia drogą mailową doprecyzowało wskazanie o informację, iż lek miałby być stosowany w ciężkiej postaci zespołu suchego oka (niedobór warstwy lipidowej, zanik gruczołów Meiboma) opornego na inne leczenie (cyklosporyna, sztuczne łzy z surowicy, przewlekła sterydoterapia, implantacja zatyczek kanalików łzowych).

Produkt leczniczy Tyrvaya nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Szczegóły dotyczące ocenianego produktu leczniczego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Tyrvaya

Nazwa produktu	TYRVAYA (roztwór warenikliny)
Zawartość opakowania	2 butelki po 4,2 ml
Skład jakościowy i ilościowy	0,03 mg werenekliny na dawkę (0,05 ml)
Postać farmaceutyczna	Aerozol do nosa, roztwór
Wskazania	Leczenie objawów i oznak zespołu suchego oka
Dawkowanie	Jedna dawka (jedno rozpylenie) do każdego nozdrza dwa razy dziennie, w odstępie około 12 godzin
Podmiot odpowiedzialny	Oyster Point Pharma, Inc. a Viatris Company
Status leku sierocego	Brak
Inne informacje	Data rejestracji (FDA): 15 października 2021 r.

Źródło: Ulotka FDA

2. Wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO); <https://pto.com.pl/wytyczne>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society of Ophthalmology (ESO); <https://soevision.org/>
 - European Dry Eye Society (EuDES); <https://www.dryeye-society.com/>
- światowe:
 - International Council of Ophthalmology (ICOPH); <http://www.icoph.org>
 - Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS); <https://www.tearfilm.org/>
 - International Society of Dacryology and Dry Eye (ISD-DE); <https://www.isd-de.org/>
- inne:
 - American Academy of Ophthalmology (AAO); <https://www.aao.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: dry eye, european/international/world, guideline/management/recommendation/consensus/position/statement, zespół suchego oka, wytyczne/zalecenia/rekomendacje/konsensus.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.01.2025 r. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono najnowsze dokumenty towarzystw okulistycznych, opublikowane od 2021 roku (wareniklina została dopuszczona do stosowania w ocenianym wskazaniu przez FDA w październiku 2021 roku). Do niniejszego raportu włączono międzynarodowy raport TFOS DEWS III 2025 oraz amerykańskie wytyczne AAO 2023. Ponadto zdecydowano się uwzględnić najnowsze odnalezione polskie zalecenia (aktualizacja wytycznych PTO z 2019 r.).

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego dotyczących diagnostyki i leczenia Zespołu Suchego Oka z 2017 roku oraz aktualizacji z 2019 roku nie uwzględniono terapii z zastosowaniem warenikliny (wytyczne powstały przed dopuszczeniem leku przez FDA).

W wytycznych TFOS DEWS III 2025 wymieniono szeroki zakres strategii terapeutycznych dostosowanych do przyczyn choroby, obejmujących rewitalizację filmu łzowego, konserwację i jego stymulację oraz leczenie dysfunkcji gruczołów Meiboma. Jednak wytyczne nie precyzują konkretnych postaci klinicznych, w których dana farmakoterapia (np. wareniklina) powinna być stosowana, ani nie podają dokładnych wskazań terapeutycznych opartych na testach diagnostycznych dla tej konkretnej substancji. Chociaż raport TFOS DEWS III omawia neuromodulacyjne i farmakologiczne metody stymulacji filmu łzowego w szerszym kontekście (np. zwiększanie wydzielania, neuromodulacja) i uznaje, że nowe farmaceutyki i technologie powinny być rozważane zgodnie z mechanizmem działania i podtypem choroby, to nie wskazuje bezpośrednio warenikliny jako preferowanej terapii dla konkretnego podtypu, takiego jak lipidowy niedobór filmu łzowego.

Amerykańskie wytyczne AAO 2023 uwzględniają donosowy spray z warenikliną jako jedną z terapii leczenia objawów i oznak zespołu suchego oka. W schemacie krokowym leczenia wareniklina została umieszczona w etapie 2 (w grupie leków stosowanych w leczeniu choroby suchego oka) obok innych terapii zatwierdzonych przez FDA, takich jak cyklosporyna, lifitegrast czy perfluoroheksyloctan. Wytyczne te nie wskazują konkretnych kryteriów stosowania warenikliny w aerozolu donosowym ani nie określają, w jakich postaciach choroby lub przy jakich wartościach testów lek powinien być stosowany. Dokument koncentruje się na szerokim podejściu do pacjentów z różnym nasileniem zespołu suchego oka, pozostawiając decyzję o włączeniu nowych terapii w ramach drugiego etapu leczenia, przy doborze indywidualnym w zależności od nasilenia choroby.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

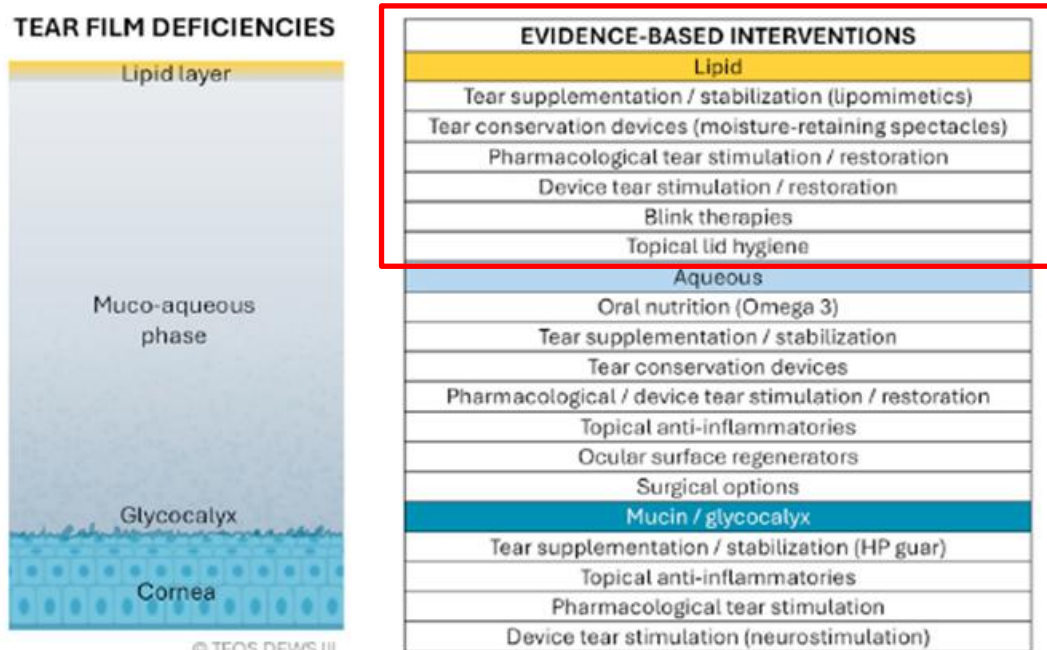
Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTO 2017, aktualizacja PTO 2019 (Polska)	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego dotyczące diagnostyki i leczenia Zespołu Suchego Oka. Nie odniesiono się do terapii z zastosowaniem warenikliny. Podstawowym celem jest przywrócenie homeostazy powierzchni oka przez przerwanie błędnego koła procesów zachodzących na powierzchni oka. Konieczne jest rozpoznanie i leczenie pierwotnej przyczyny choroby – zazwyczaj polega na ciągłym zapobieganiu przewlekłym następstwom, niż na krótkotrwałej terapii. Prawidłowe postępowanie w łagodnej postaci choroby zapobiega zaostrzeniu ZSO i zmniejsza prawdopodobieństwo zaostrzenia dolegliwości/transformacji w postaci o umiarkowanych lub znacznym stopniu. <u>Zalecenia dotyczące etapów sposobu postępowania i leczenia choroby suchego oka:</u> Etap 1: • Informacja na temat choroby, jej leczenia i rokowania • Ograniczenie niekorzystnego wpływu środowiska zewnętrznego • Informacja na temat zmiany diety (suplementacja niezbędnych kwasów tłuszczowych (kwasów omega-3, w szczególności kwasy DHA i EPA) • Identyfikacja leków wywołujących/nasilających zespół suchego oka i ich ew. zamiana • Krople nawilżające bez konserwantów, ze składnikami o działaniu osmoprotekcyjnym (np. trehaloza, guar hydroksypropyloxy, L-karnityna, betaina, erytrytol) • Krople nawilżające bez konserwantów (do rozważenia ze składnikiem lipidowym u pacjentów z MGD) • Higiena powiek obejmująca: ○ ciepłe okłady (stała temperatura ok. 40°C przez okres 10min.) ○ masaż (w kierunku ujść gruczołów Meiboma), ○ oczyszczanie brzegów powiek przeznaczonymi do tego preparatami bez konserwantów Etap 2: Jeśli powyższe interwencje okażą się niewystarczające, należy rozważyć: • Zastosowanie metod pozwalających oszczędzać łzy (zamknięcie punktów łzowych) • Żele lub maści nawilżające do stosowania na noc • Leczenie w poradni okulistycznej z zastosowaniem urządzeń do ogrzewania i usuwania wydzieliny gruczołów Meiboma • W przypadku zakażenia nużeńcem zastosowanie preparatów z olejkami z drzewa herbacianego • Leczenie z zastosowaniem intensywnego światła pulsacyjnego (IPL) w gabinecie lekarskim • Wydawane na receptę leki stosowane w chorobie suchego oka: ○ Miejscowe kortykosteroidy bez konserwantów (ograniczony czas stosowania) ○ Środki pobudzające czynność wydzielniczą (10% acetylocysteina 4 x dobę) ○ W przednim zapaleniu brzegów powiek preparaty miejscowe zawierające azytromycynę. (2 x dziennie przez 2 dni, następnie 1 x dziennie przez 12 dni). • Stosowane miejscowo leki immunomodulujące (miejscowo cyklosporyna 0,05% – 2x na dobę – oraz jedyna zarejestrowana w Polsce cyklosporyna 0,1% w dawce 1x na dobę). Doustnie antybiotyki makrolidowe lub tetracykliny (Tetracyklina, Oksytetracyklina 250 mg od 1 do 4 x dziennie; Doksytyklina, Minocyklina 40-100 mg od 1 do 2 x dziennie) Etap 3: Jeśli powyższe interwencje okażą się niewystarczające, należy rozważyć: • Zastosowanie surowicy autologicznej/allogenicznej w kroplach do oczu • Opatrunek soczewki kontaktowej • Przewlekłe stosowanie miejscowych kortykosteroidów najlepiej preparatów o niskim poziomie działań niepożądanych, ew. lifitegrast Etap 4: Jeśli powyższe interwencje okażą się niewystarczające, należy rozważyć: • Przeszczep błony owodniowej • Operacyjne zamknięcie punktów łzowych • Inne zabiegi chirurgiczne (np. zaszczylenie szpary powiekowej [tarsorafia], przeszczep gruczołów ślinowych) • Ze względu na udowodnione prozapalne i cytotoksyczne działanie środków konserwujących w leczeniu suchego oka powinny być zalecane preparaty miejscowe bez konserwantów. • Miejscowe leczenie przeciwzapalne glikokortykosteroidami łagodnej postaci zespołu suchego oka blokuje samourzeczanie się procesu chorobowego oraz przynosi szybki efekt terapeutyczny. Schemat postępowania nie stanowi ścisłego algorytmu czynności, które należy kolejno wykonywać a jedynie wykaz dostępnych interwencji uporządkowanych od tych, które najprawdopodobniej przyniosą korzyść

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych										
	większości pacjentów z chorobą suchego oka, do bardziej zaawansowanych i swoistych metod leczenia które zawsze należy dopasować do stanu klinicznego pacjenta. <table border="1" data-bbox="411 313 1447 667"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 313 526 347">Stadium</th><th data-bbox="526 313 1447 347">Zalecane schematy terapeutyczne</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 347 526 436">I</td><td data-bbox="526 347 1447 436">Edukacja pacjenta dotycząca MGD, wpływu diety, środowiska pracy i czynników ogólnych (leki). Rozważenie profesjonalnej higieny brzegów powiek, w tym ogrzewania powiek i masażu.</td></tr> <tr> <td data-bbox="411 436 526 548">II</td><td data-bbox="526 436 1447 548">Modyfikacja środowiska (zwiększenie wilgotności), ergonomia pracy, suplementacja kwasów omega-3. Regularne ogrzewanie powiek (≥4 min, 1–2× dziennie), masaż i wyciskanie gruczołów. Dodatkowo: sztuczne łzy bez konserwantów, miejscowo azytromycyna, rozważenie doustnych pochodnych tetracykliny.</td></tr> <tr> <td data-bbox="411 548 526 604">III</td><td data-bbox="526 548 1447 604">Wszystkie interwencje z wcześniejszych stadiów. Dodatkowo: doustne pochodne tetracykliny, nawilżająca maść na noc, leczenie przeciwzapalne według wskazań klinicznych.</td></tr> <tr> <td data-bbox="411 604 526 667">IV</td><td data-bbox="526 604 1447 667">Wszystkie powyższe metody oraz intensywne leczenie przeciwzapalne zespołu suchego oka, dostosowane do ciężkości stanu i współistniejących powikłań.</td></tr> </tbody> </table> Wytyczne z 2017 roku zostały opracowane na podstawie Sprawozdania z warsztatów TFOS DEWS II 2017 r., Raportu Międzynarodowych Warsztatów Dotyczących Dysfunkcji Gruczołów Meiboma oraz dodatkowych publikacji wymienionych w referencjach.	Stadium	Zalecane schematy terapeutyczne	I	Edukacja pacjenta dotycząca MGD, wpływu diety, środowiska pracy i czynników ogólnych (leki). Rozważenie profesjonalnej higieny brzegów powiek, w tym ogrzewania powiek i masażu.	II	Modyfikacja środowiska (zwiększenie wilgotności), ergonomia pracy, suplementacja kwasów omega-3. Regularne ogrzewanie powiek (≥4 min, 1–2× dziennie), masaż i wyciskanie gruczołów. Dodatkowo: sztuczne łzy bez konserwantów, miejscowo azytromycyna, rozważenie doustnych pochodnych tetracykliny.	III	Wszystkie interwencje z wcześniejszych stadiów. Dodatkowo: doustne pochodne tetracykliny, nawilżająca maść na noc, leczenie przeciwzapalne według wskazań klinicznych.	IV	Wszystkie powyższe metody oraz intensywne leczenie przeciwzapalne zespołu suchego oka, dostosowane do ciężkości stanu i współistniejących powikłań.
Stadium	Zalecane schematy terapeutyczne										
I	Edukacja pacjenta dotycząca MGD, wpływu diety, środowiska pracy i czynników ogólnych (leki). Rozważenie profesjonalnej higieny brzegów powiek, w tym ogrzewania powiek i masażu.										
II	Modyfikacja środowiska (zwiększenie wilgotności), ergonomia pracy, suplementacja kwasów omega-3. Regularne ogrzewanie powiek (≥4 min, 1–2× dziennie), masaż i wyciskanie gruczołów. Dodatkowo: sztuczne łzy bez konserwantów, miejscowo azytromycyna, rozważenie doustnych pochodnych tetracykliny.										
III	Wszystkie interwencje z wcześniejszych stadiów. Dodatkowo: doustne pochodne tetracykliny, nawilżająca maść na noc, leczenie przeciwzapalne według wskazań klinicznych.										
IV	Wszystkie powyższe metody oraz intensywne leczenie przeciwzapalne zespołu suchego oka, dostosowane do ciężkości stanu i współistniejących powikłań.										
TFOS DEWS III 2025	<u>Aktualizacja międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia i postępowania w zespole suchego oka.</u> <u>W wytycznych odniesiono się do terapii z zastosowaniem warenikliny.</u> Raport ten stanowi aktualizację wcześniejszych publikacji TFOS DEWS II (2017) i DEWS I (2007). TFOS DEWS III to aktualne, międzynarodowe wytyczne oparte na dowodach, dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu suchego oka (DED). Podkreślają one heterogenność choroby oraz konieczność identyfikacji dominujących czynników etiologicznych i patomechanizmów u konkretnego pacjenta, zamiast sztywnego podziału na stopnie ciężkości. Wytyczne proponują algorytm terapeutyczny dopasowujący dostępne interwencje do mechanizmów choroby, z uwzględnieniem jakości dowodów naukowych. Takie podejście ma na celu optymalizację skuteczności leczenia i poprawę jakości życia pacjentów - Interwencje behawioralne i środowiskowe Terapie nefarmakologiczne mające na celu ograniczenie czynników nasilających objawy DED, w tym modyfikację stylu życia, ergonomii pracy wzrokowej oraz warunków środowiskowych. - Terapie ukierunkowane na niewydolność filmu łzowego (tear insufficiency) - Substytucja i uzupełnianie filmu łzowego - preparaty nawilżające i stabilizujące film łzowy, - biologiczne substytuty łez (surowica autologiczna, PRP). - Ograniczanie utraty łez: - urządzenia i rozwiązania zmniejszające parowanie i odpływ łez. - Stymulacja endogennej produkcji łez (tear restoration / stimulation) Terapie aktywujące fizjologiczne mechanizmy wydzielania łez poprzez neuromodulację łuku odruchowego nerwu trójdzielnego. W wytycznych TFOS DEWS III 2025 wareniklina podawana w postaci aerozolu donosowego, została opisana jako nowa terapia neuromodulacyjna w leczeniu zespołu suchego oka. Działa poprzez stymulację nikotynowych receptorów acetylocholinowych w błonie śluzowej nosa, aktywując odruch łzowy za pośrednictwem nerwu trójdzielnego i zwiększając endogenną produkcję łez. Badania kliniczne fazy II i III wykazały istotną poprawę wyników testu Schirmera oraz nasilenia objawów suchości oka w porównaniu z placebo, przy dobrej tolerancji leczenia. Wareniklina została zatwierdzona przez FDA do leczenia objawów i oznak DED i jest wskazywana jako opcja terapeutyczna u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie miejscowe. - Terapie ukierunkowane na zaburzenia powiek i brzegu powieki Interwencje stosowane u pacjentów z patologią powiek, w tym leczenie dysfunkcji gruczołów Meiboma, zabiegi higieniczne i proceduralne. - Terapie przeciwzapalne i immunomodulujące Stosowane w przypadku dominującego komponentu zapalnego lub immunologicznego, np. kortykosteroidy, cyklosporyna A, lifitegrast. - Terapie ogólnoustrojowe o działaniu przeciwzapalnym Antybiotyki o działaniu immunomodulującym, np. tetracykliny, makrolidy) - Terapie regeneracyjne powierzchni oka Interwencje wspierające regenerację nabłonka i homeostazę powierzchni oka. - Postępowanie chirurgiczne Opcje zarezerwowane dla ciężkich lub opornych postaci DED, w tym przeszczepy błony owodniowej i inne procedury chirurgiczne.										

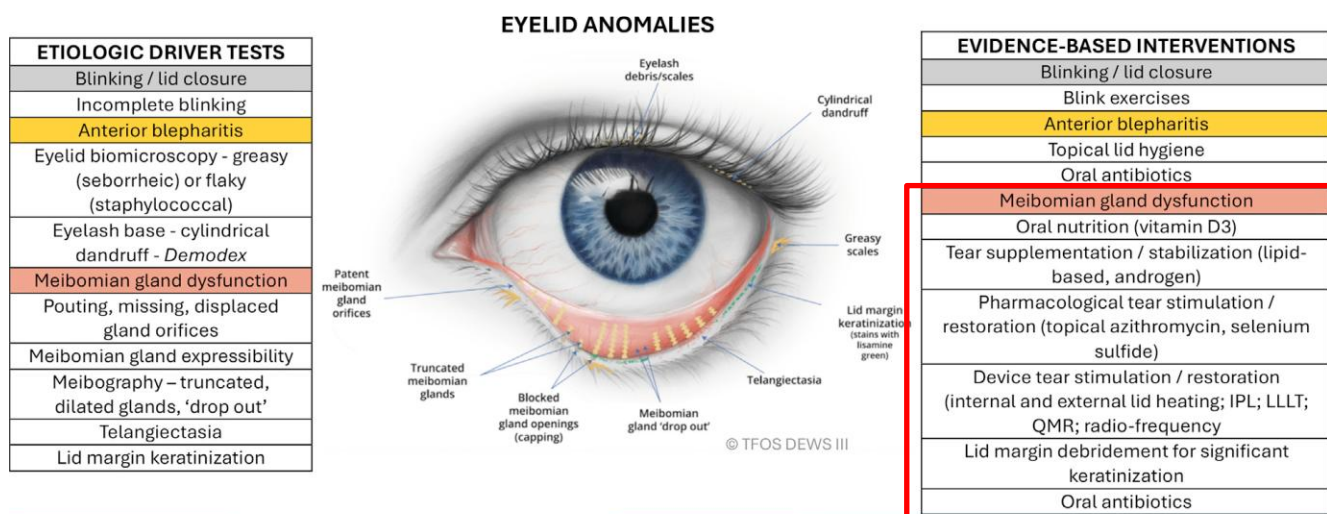
Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Leczenie zespołu suchego oka wymaga spersonalizowanego, wielokierunkowego podejścia, uwzględniającego przyczyny leżące u podłoża choroby oraz czynniki specyficzne dla pacjenta. Chociaż preparaty uzupełniające film łzowy pozostają podstawowym elementem terapii, narastające dowody naukowe podkreślają znaczenie optymalizacji funkcji gruczołów Meiboma oraz wdrażania modyfikacji stylu życia. Wraz z rozwojem nowych terapii, przyszłe badania powinny koncentrować się na udoskonalaniu algorytmów leczenia oraz identyfikacji biomarkerów umożliwiających bardziej precyzyjne, ukierunkowane leczenie. Podejście TFOS DEWS III, polegające na identyfikacji etiologicznych czynników DED u konkretnego pacjenta oraz dopasowaniu do nich terapii o udokumentowanym mechanizmie działania, powinno przyczynić się do poprawy wyników leczenia oraz jakości życia pacjentów.
AAO 2023 (USA)	<u>Najważniejsze ustalenia i zalecenia dotyczące postępowania w zespole suchego oka:</u> 1. Zespół suchego oka jest częstą chorobą narządu wzroku, która w istotny sposób wpływa na jakość życia pacjentów z powodu dolegliwości subiektywnych oraz zaburzeń widzenia. Suchość oka może pogarszać wyniki operacji zaćmy, zabiegów rogówkowych oraz keratorefrakcyjnych. 2. Badanie kliniczne stanowi złoty standard w rozpoznawaniu zespołu suchego oka (określanego również jako choroba suchego oka lub keratoconjunctivitis sicca). Żaden pojedynczy test nie jest wystarczający do postawienia rozpoznania zespołu suchego oka. Dopiero zestawienie wyników wielu badań pozwala lekarzowi na pełniejsze zrozumienie stanu klinicznego pacjenta. 3. Leczenie farmakologiczne oraz procedury zabiegowe wiążą się z poprawą objawów zgłaszanych przez pacjentów oraz parametrów klinicznych; jednak rzadko prowadzą do całkowitego wyleczenia, dlatego w większości przypadków konieczne jest leczenie długoterminowe. 4. Do terapii zespołu suchego oka zatwierdzonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) należą: miejscowy loteprednol 0,25%, lifitegrast 0,5%, cyklosporyna w stężeniu 0,05% i 0,09%, donosowy spray z warenikliną oraz okulistyczny roztwór perfluoroheksylooktanu. Leki te mogą prowadzić do poprawy objawów i/lub parametrów klinicznych, jednak w badaniach bezpośredniego porównania nie wykazano wyższej skuteczności żadnego z nich. W literaturze brak jest prospektywnych badań klinicznych z bezpośrednim porównaniem tych terapii. 5. Pacjenci z zespołem suchego oka rozważający zabiegi keratorefrakcyjne lub operacje soczewkowe powinni zostać poinformowani, że objawy suchego oka mogą ulec nasileniu po zabiegu. Poprawa istniejących przedoperacyjnie czynników sprzyjających zespołowi suchego oka może zmniejszyć ryzyko jego zaostrzenia po operacji. Objawy suchego oka są częste w pierwszych miesiącach po zabiegach keratorefrakcyjnych i soczewkowych i często ulegają stopniowemu zmniejszeniu wraz z upływem czasu. 6. Zespół suchego oka jest jedną z głównych przyczyn niezadowolenia pacjentów po wewnątrzgałkowych zabiegach refrakcyjnych i/lub operacjach zaćmy. Objawy suchego oka utrzymujące się dłużej niż typowy okres pooperacyjny wynoszący 3 miesiące obserwuje się u około jednej trzeciej pacjentów. Wyjściowy stan powierzchni oka oraz parametry filmu łzowego pozwalają przewidzieć pacjentów obarczonych zwiększonym ryzykiem. Dlatego wszyscy pacjenci poddawani operacjom soczewkowym powinni być oceniani i leczeni pod kątem zespołu suchego oka zarówno przed, jak i po zabiegu. 7. Około 10% pacjentów z klinicznie istotnym zespołem suchego oka związanym z niedoborem wydzielania łez ma współistniejący zespół Sjögrena. Metaanaliza wykazała, że spośród chorób autoimmunologicznych pierwotny zespół Sjögrena jest najsilniej związany z rozwojem nowotworów limfoproliferacyjnych. <u>Stopniowe strategie leczenia i zalecenia terapeutyczne w zespole suchego oka</u> Krok 1 Edukacja pacjenta na temat choroby, jej leczenia, sposobów postępowania oraz rokowania. Modyfikacja lokalnych czynników środowiskowych. Edukacja dotycząca możliwych modyfikacji diety (w tym doustnej suplementacji niezbędnych kwasów tłuszczowych). Identyfikacja oraz, jeśli to możliwe, modyfikacja lub eliminacja ogólnoustrojowych i miejscowych leków nasilających objawy. Stosowanie preparatów nawilżających powierzchnię oka o różnym składzie (w przypadku współistniejącej dysfunkcji gruczołów Meiboma [MGD] należy rozważyć preparaty zawierające lipidy) Higiena brzegów powiek w różnych formach oraz ciepłe okłady. Krok 2 Jeśli powyższe metody są niewystarczające, należy rozważyć: Niekonserwowane preparaty nawilżające w celu ograniczenia toksyczności związanej z konserwantami Leczenie łożyska (Demodex), jeśli występuje: • olejek z drzewa herbacianego lub krople z lotilanerem • stosowanie poza wskazaniami (off-label) kremu z iwermektyną 1% Ochronę i oszczędzanie filmu łzowego: • zamknięcie punktów łzowych • okulary lub gogle z komorą wilgotną Leczenie nocne (np. maści do oczu lub urządzenia tworzące komorę wilgotną) Zabiegi gabinetowe obejmujące fizyczne ogrzewanie i opróżnianie gruczołów Meiboma (w tym urządzenia do pulsacyjnej terapii cieplnej)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Leki na receptę stosowane w leczeniu choroby suchego oka (DED): • miejscowe antybiotyki lub kortykosteroidy krótkoterminowo na brzegi powiek w przypadku przedniego zapalenia brzegów powiek • miejscowe kortykosteroidy (ograniczony czas stosowania) • miejscowe sekretagogi • miejscowe, nieglikokortykosteroidowe leki immunomodulujące (np. cyklosporyna) • miejscowe inhibitory LFA-1 (np. lifitegrast) • miejscowe, bezwodne lipofilowe płyny (perfluoroheksylooktan) • aerozol donosowy (np. wareniklina) • doustne antybiotyki makrolidowe lub tetracyklinowe Krok 3 Jeśli powyższe metody są niewystarczające, należy rozważyć: Doustne sekretagogi Krople do oczu z surowicy autologicznej lub allogenicznej Krople do oczu z osocza bogatopłytkowego (PRP) Inne preparaty krwiopochodne Terapeutyczne soczewki kontaktowe: miękkie soczewki opatrunkowe (z zachowaniem ostrożności) twarde soczewki skleralne Krok 4 Jeśli powyższe metody są niewystarczające, należy rozważyć: Długotrwałe stosowanie miejscowych kortykosteroidów Przeszczepy błony owodniowej Chirurgiczne zamknięcie punktów łzowych (kauteryzacja) Inne metody chirurgiczne (np. tarsorafía, przeszczepienie drobnych gruczołów ślinowych) <u>Poziomy dowód SIGN:</u> <i>I++ – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</i> <i>I+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego</i> <i>I– – metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</i> <i>II++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań przypadków kontrolnych lub kohortowych; wysokiej jakości badania przypadków kontrolnych lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku zakłóceń (confounding) lub błędu systematycznego oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowego</i> <i>II+ – dobrze przeprowadzone badania przypadków kontrolnych lub kohortowe o niskim ryzyku zakłóceń lub błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowego</i> <i>II– – badania przypadków kontrolnych lub kohortowe o wysokim ryzyku zakłóceń lub błędu systematycznego i istotnym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy</i> <i>III – badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków)</i> <u>Ocena jakości zbioru dowodów GRADE:</u> <i>Dobra jakość – dalsze badania są bardzo mało prawdopodobne, aby zmieniły nasze zaufanie do oszacowania efektu.</i> <i>Umiarkowana jakość – dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na nasze zaufanie do oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie.</i> <i>Niewystarczająca jakość – dalsze badania są bardzo prawdopodobne, aby istotnie wpłynęły na nasze zaufanie do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie; każde oszacowanie efektu jest bardzo niepewne.</i> <u>Definicje kluczowych rekomendacji GRADE:</u> <i>Silna rekomendacja – stosowana, gdy pożądane efekty interwencji wyraźnie przewyższają efekty niepożądane lub wyraźnie nie przewyższają.</i> <i>Rekomendacja uznaniowa – stosowana, gdy kompromisy są mniej pewne, np. z powodu niskiej jakości dowodów lub gdy dowody sugerują, że efekty pożądane i niepożądane są w równowadze.</i>

Skróty: AAO – American Academy of Ophthalmology, CsA – cyklosporyna A, DED – zespół suchego oka, DHA – kwas dokozaheksaenowy, EPA – kwas eikozapentaenowy, EuDES – European Dry Eye Society, FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, ICOPH – International Council of Ophthalmology, IPL – intensywne światło pulsacyjne, ISD-DE – International Society of Dacryology and Dry Eye, LFA-1 – antygen związany z funkcją limfocytów T, LLLT – terapia światłem niskiego poziomu, MGD – dysfunkcja gruczołów Meiboma, PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne, PRP – osocze bogatopłytkowe, RCT – randomizowane badanie, SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, TFOS – Tear Film & Ocular Surface Society, ZSO – zespół suchego oka.



Rysunek 1. Zestawienie interwencji terapeutycznych opartych na dowodach naukowych, dopasowanych do czynników etiologicznych w podtypie zespołu suchego oka związanym z niedoborem filmu łzowego (TFOS DEWS III).



Rysunek 2. Zestawienie interwencji terapeutycznych opartych na dowodach naukowych, dopasowanych do czynników etiologicznych w podtypie zespołu suchego oka związanego z powiekami. (TFOS DEWS III).

3. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano dwie opinie od Prof. dr hab. n. med. Marka Tadeusza Rękasa Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki oraz od Prof. dr hab. n. med. Anny Machalińskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie okulistyki

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki prof. dr. hab. Marek Tadeusz Rękas wskazał, że obecna liczba osób z zespołem suchego oka w Polsce wynosi ok. 6 mln, a rocznie odnotowuje się ok. 500 tys. nowych przypadków. Prof. Rękas ocenił potencjalny odsetek pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być stosowana po objęciu jej refundacją, na poziomie około 20%. Dane te zostały określone jako szacunki własne, niewynikające bezpośrednio z publikowanych badań epidemiologicznych.

Oszacowania eksperta, prof. dr hab. n. med. Anna Machalińskiej wskazują, że w Polsce na zespół suchego oka choruje około 3,7–6,7 mln osób, co odpowiada 10–18% populacji. Liczba nowych zachorowań wynosi około 205–325 tys. przypadków rocznie. Po objęciu ocenianej technologii refundacją ekspert przewiduje jej zastosowanie u około 1–3% populacji chorych. Przedstawione wartości mają charakter szacunków eksperta, opartych na dostępnych danych epidemiologicznych oraz ich ekstrapolacji na populację ogólną.

Przedstawione opinie ekspertów pokazują znaczną rozpiętość zarówno w ocenie liczebności populacji chorych, jak i potencjalnego wykorzystania ocenianej technologii, co wynika z odmiennych założeń oraz źródeł danych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych

Populacja	Chorzy z zespołem suchego oka			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	ok. 3,7 – 6,7 mln (10-18% z 37,363 mln)	ok. 205 – 325 tys./rok (0,55-7%/rok x 37,363 mln)	1-3%	Wróbel-Dudzinska, D.; Osial, N.; Stepien, P.W.; Gorecka, A., Zarnowski, T. Prevalence of Dry Eye Symptoms and Associated Risk Factors among University Students in Poland. Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20, 1313. https://doi.org/10.3390/ijerph20021313
Prof. dr hab. n. med. Marek, Tadeusz Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	ok 6 mln	ok 500 tys.	ok 20%	szacunki własne

Tabela 4. Opinia eksperta klinicznego dotycząca Tyrvaya (varenicline solution) i jego finansowania

	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki					Prof. dr hab. n. med. Marek, Tadeusz Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki					
Istotne klinicznie punkty końcowe	Test Schirmer OSDI (Ocular Surface Disease Index)					Zespół suchego oka związany ze zmniejszeniem wydzielania łez w różnych stanach klinicznych					
Minimalna istotna kliniczna różnica	Poprawa wydzielania filmu łzowego o >5 mm Poprawa o >10 punktów w formularzu OSDI					Zmniejszenie objawów suchego oka, poprawa testu Schirmera					
Technologie opcjonalne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	Aktualnie stosowane technologie medyczne*	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej techn.				aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
		Stosowanie kropli nawilżających powierzchnię oka	80-90%	80-90%	X	Podstawowe leczenie pierwszej linii	nawilżenie	100%		☒	☐

	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki					Prof. dr hab. n. med. Marek, Tadeusz Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki					
	Higiena brzegów powiek, ciepłe okłady, leczenie MCD	40-50%	40-50%	X	Podstawowe leczenie w przypadku pacjentów z niedoborem lipidowej składowej filmu łzowego	krople ze steroidem	ok 10-15%		☒	☒	Raport TFOS DEWS II
	Cyklosporyna A	1-5%	1-5%		Lek stosowany u pacjentów z zapaleniem rogówki / ciężkimi postaciami ZSO (celem ograniczenia komponenty zapalnej)	cyklosporyna	ok 20-30%		☐	☒	Najwyższa skuteczność w najcięższych przypadkach, w których brak poprawy po stosowaniu nawilżenia
	Zatyczki punktów łzowych	1-3%	1-3%		Leczenie stosowane u pacjentów z ciężkim niedoborem komponenty wodnej filmu łzowego	Krople z surowicy własnej krwi	ok 5-10%		☐	☒	Raport TFOS DEWS II
Dawka oraz średni czas stosowania produktu leczniczego Tyrvaya (varenicline solution) w ocenianej populacji	Poniższy opis oparty jest wyłącznie na dostępnych danych rejestracyjnych i publikacjach – brak własnego doświadczenia klinicznego. Dawka: 1 rozpylenie do każdego nozdrza co 12 godzin (2 razy dziennie) Czas stosowania: leczenie ma charakter długoterminowy – brak danych z praktyki klinicznej w Polsce; brak jednoznacznych danych pozwalających określić średni czas stosowania leku w warunkach rzeczywistych. Dostępne badania kliniczne oceniały skuteczność leczenia po 4 tygodniach oraz w obserwacjach przedłużonych do 12-15 tygodni. Ze względu na przewlekły charakter zespołu suchego oka oraz brak danych z praktyki klinicznej w Polsce nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie średniego czasu stosowania produktu. W praktyce decyzja o kontynuacji leczenia byłaby podejmowana indywidualnie, w zależności od skuteczności i tolerancji terapii.					Stosowany 2x dziennie; 4-12 tygodni, czas stosowania w przypadku tolerancji przewlekłej. W przypadku chorych po operacjach refrakcyjnych – kilka miesięcy.					
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie	Aktualnie dostępne opcje leczenia zespołu suchego oka obejmują głównie postępowanie objawowe (sztuczne łzy), leczenie przyczynowe wybranych fenotypów choroby (np. higiena brzegów powiek w dysfunkcji gruczołów Meiboma) oraz leczenie przeciwzapalne w określonych wskazaniach. Do najczęściej wskazywanych problemów należą:					- Koszt - Konieczność przewlekłego stosowania - Nietolerancja kropli do oczu, nietolerancja konserwantów					

	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Marek, Tadeusz Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki
dostępnych opcji leczenia	- krótkotrwały efekt większości preparatów sztucznych łez, wymagający częstego stosowania – konieczność długotrwałego stosowania bez możliwości trwałego wyleczenia choroby - ograniczona tolerancja niektórych leków miejscowych (pieczenie, dyskomfort po zakropleniu) - ograniczenia bezpieczeństwa w przypadku miejscowych glikokortykosteroidów, które mogą być stosowane jedynie krótkotrwale	4. Utrudniona aplikacja preparatu (np w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) 5. Konserwanty w preparatach mogą dodatkowo zaostrzać objawy zespołu suchego oka
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Potencjalne rozwiązania systemowe: - ujednolicenie ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej zespołu suchego oka, z uwzględnieniem fenotypów choroby oraz stopniowania leczenia - poprawa dostępu do ambulatoryjnej opieki okulistycznej i podstawowych badań diagnostycznych - edukacja pacjentów w zakresie przewlekłego charakteru choroby, czynników środowiskowych i zasad postępowania nefarmakologicznego	Refundacja leków mogłaby poprawić sytuację pacjentów w tym wskazaniu. Potencjalnie można się liczyć z nadużywaniem preparatu ze względu na trudności w określeniu wskazań. Ograniczyć można byłoby stosowanie w ramach refundacji u pacjentów z testem Schirmera ≤ 2 mm
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Potencjalne problemy związane z ocenianą technologią: - ograniczone dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa - wysoki koszt leczenia oraz tryb importu docelowego, mogące wpływać na dostępność i ciągłość terapii - działania niepożądane charakterystyczne dla drogi podania donosowego (np. kichanie, podrażnienie nosa i gardła) - ryzyko stosowania leku u pacjentów, u których dominującym problemem jest postać niedoboru lipidowej składowej filmu łzowego zespołu suchego oka, co może ograniczać oczekiwany efekt kliniczny	
Możliwości nadużyć lub niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Potencjalne ryzyko niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii obejmuje: - stosowanie leku u pacjentów z łagodnymi objawami, bez wcześniejszego wykorzystania standardowych metod leczenia - kwalifikowanie pacjentów bez dokładnej oceny fenotypu choroby oraz bez obiektywnej dokumentacji nieskuteczności dotychczasowego leczenia - trudności w monitorowaniu rzeczywistej skuteczności terapii w warunkach ambulatoryjnych	Stosowanie leku we wszystkich przypadkach suchego oka. Lek o ciekawym punkcie uchwytu może być stosowany jako lek „nowy” u chorych z przewlekłym zespołem suchego oka
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które mogą bardziej	Na podstawie dostępnych danych klinicznych można przypuszczać, że większą korzyść ze stosowania ocenianej technologii mogą odnieść: - pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zespołem suchego oka - chorzy z dominującym niedoborem wodnej składowej filmu łzowego,	U pacjentów z wynikiem testu Shirmera < 10 mm/5min oraz OSDI > 23

	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Marek, Tadeusz Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki
skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>- pacjenci, u których standardowe postępowanie terapeutyczne okazało się niewystarczające lub nietolerowane</i>	
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Do grup pacjentów, u których skuteczność ocenianej technologii może być ograniczona, należą:</i> <i>- chorzy z zespołem suchego oka o dominującej postaci niedoboru lipidowej składowej filmu łzowego</i> <i>- pacjenci z nietolerancją drogi podania donosowego</i> <i>- osoby, u których objawy zespołu suchego oka mają charakter łagodny i są skutecznie kontrolowane metodami standardowymi</i> <i>Ponadto brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży ogranicza możliwość stosowania ocenianej technologii w tej populacji</i>	<i>Chorzy u których zespół suchego oka nie wiąże się wyłącznie z neurogennym zmniejszeniem wydzielania łez</i>
Dowody naukowe inne niż ww., które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie	<i>Nie</i>	<i>Varenicline Solution Nasal Spray: A Review in Dry Eye Disease;2022 Oct 5;82(14):1481–1488; J. E. Framton</i>

Na dodatkowe pytanie dotyczące oszacowania liczebności pacjentów o następującej charakterystyce: ciężka postać zespołu suchego oka (niedobór warstwy lipidowej, zanik gruczołów Meiboma) opornego na inne leczenie (cyklosporyna, sztuczne łzy z surowicy, przewlekła sterydoterapia, impantacja zatyczek kanalików łzowych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia produktem leczniczym Tyrvaya, prof. Anna Machalińska udzieliła odpowiedzi opartej na dostępnych danych epidemiologicznych oraz analizie kaskadowej.

Przyjmując założenia robocze: (1) ZSO u 10-18% populacji (3,7-6,7 mln), (2) fenotyp MGD u ok. 70% pacjentów, (3) ciężkie postacie stanowiące ok. 10% wszystkich chorych z ZSO, (4) istotny zanik gruczołów Meiboma u ok. 20-35% tej grupy oraz (5) rzeczywistą oporność na wieloliniowe leczenie u ok. 10-20% pacjentów z zaawansowaną chorobą, można oszacować liczebność populacji potencjalnie kwalifikującej się do leczenia Tyrvaya na rząd wielkości około 5000-10 000 pacjentów w Polsce.

Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego Tyrvaya (donosowa wareniklina), polegający na aktywacji odruchu nosowo-łzowego i wtórnym zwiększeniu wydzielania wodnej składowej filmu łzowego, należy wskazać na brak dowodów klinicznych potwierdzających jego bezpośredni wpływ na funkcję lub regenerację gruczołów Meiboma oraz poprawę warstwy lipidowej filmu łzowego. W konsekwencji potencjalne zastosowanie produktu Tyrvaya w opisanej populacji dotyczy wyłącznie ograniczonej podgrupy pacjentów, u których – obok dominującej dysfunkcji lipidowej – współistnieje istotny niedobór komponenty wodnej filmu łzowego. Po uwzględnieniu powyższych ograniczeń w analizie oraz ograniczoną ilość danych klinicznych, liczbę pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia produktem Tyrvaya w warunkach polskich można oszacować na kilka tysięcy osób rocznie.

4. Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu zespołu suchego oka, w tym z niedoborem warstwy lipidowej stosuje się przede wszystkim krople nawilżające, zabiegi poprawiające funkcję gruczołów Meiboma (ciepłe okłady, higiena brzegów powiek) oraz leczenie przeciwzapalne (cyklosporyna, lifitegrast, krótkotrwałe steroidy). W ciężkich przypadkach wykorzystuje się także zatyczki punktów łzowych lub krople z surowicy autologicznej.

Podobne technologie alternatywne wskazują ankietowani przez Agencję eksperci prof. Machalińska i prof. Rękas. Eksperti podkreślają, że w polskiej praktyce klinicznej najczęściej stosowane są: krople nawilżające, higiena brzegów powiek i ciepłe okłady, cyklosporyna A, zatyczki punktów łzowych oraz krople z surowicy własnej krwi.

Z uwagi na charakterystykę pacjenta tj. ciężka postać zespołu suchego oka (niedobór warstwy lipidowej, zanik gruczołów Meiboma) oporna na inne leczenie (cyklosporyna, sztuczne łzy z surowicy, przewlekła sterydoterapia, implantacja zatyczek kanalików łzowych) oraz specyfikę importu docelowego uznano, że wyczerpano wszystkie możliwe opcje leczenia refundowane przez płatnika publicznego.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających wareniklinę w postaci aerozolu do nosa w leczeniu zespołu suchego oka. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.01.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed) oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z oporną na leczenie ciężką postacią zespołu suchego oka.

Interwencja: wareniklina (aerozol do nosa, roztwór).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania warenikliny (aerozol do nosa, roztwór) w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 9.1 do niniejszego opracowania.

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 8 badań wtórnych spełniających kryteria włączenia:

- Bashrahil 2023 – przegląd systematyczny literatury z metaanalizą do którego włączono 3 badania pierwotne (ONSET-1, ONSET-2, MYSTIC); mający na celu ocenę skuteczności (wydzielanie filmu łzowego) oraz bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w obrębie narządu wzroku, nosa oraz gardła) donosowego aerozolu z warenikliną (OC-01) stosowanego w dwóch schematach dawkowania, tj. 0,03 mg/mL (dawka średnia) oraz 0,06 mg/mL (dawka wysoka) vs. placebo (PLC, sól fizjologiczna w postaci donosowego aerozolu) u pacjentów z zespołem suchego oka (DED).
- Ballesteros-Sanchez 2024 – przegląd systematyczny literatury z syntezą wyników bez metaanalizy (SWiM) obejmujący 4 publikacje dot. 3. badań RCT (ONSET-1, ONSET-2, MYSTIC) oraz 4 publikacje będące analizami post-hoc badań RCT; mający na celu ocenę skuteczności (wydzielanie filmu łzowego, nasilenie objawów suchości oka oraz ocenę rogówki oka za pomocą barwienia fluoresceiną) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane okulistyczne i nie-okulistyczne) OC-01 vs. PLC w leczeniu DED³.
- Tong 2025 – przegląd systematyczny uwzględniający 107 publikacji (RCT, analizy post hoc oraz prospektywne badania obserwacyjne) opublikowane w latach 1980–2024, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych leków farmakologicznych stosowanych w leczeniu zespołu suchego oka (DED), w tym stymulatorów wydzielania filmu łzowego (donosowy aerozol warenikliny, OC-01). Do przeglądu włączono 7 publikacji oceniających skuteczność OC-01 vs. PLC, tj. 3 publikacje pierwotne (ONSET-1, ONSET-2, MYSTIC) oraz 4 analizy post-hoc badań RCT oceniających skuteczność warenikliny vs. PLC.
- Hauswirth 2023 – zbiorcza analiza post-hoc danych z 3. badań RCT (ONSET-1, ONSET-2 oraz MYSTIC); mająca na celu porównanie bezpieczeństwa, tolerancji i wskaźników przerwania leczenia pomiędzy różnymi dawkami warenikliny vs. PLC, oraz zestawienie tych wyników z dostępnymi danymi dot. leków stosowanych miejscowo w leczeniu DED (cyklosporyna i lifitegrast).
- White 2023 – porównanie pośrednie MAIC, wykorzystujące dane indywidualne i zagregowane z trzech badań klinicznych III fazy (1 badanie rejestracyjne dla OC-01 (ONSET-2), oraz 2 badania rejestracyjne dla lifitegrastu 5% (OPUS-1 i OPUS-2)); mające na celu porównanie skuteczności donosowego aerozolu z warenikliną OC-01 (0,03 mg) z lifitegrastem 5% w kroplach do oczu u pacjentów z DED, w zakresie wydzielania filmu łzowego oraz nasilenia objawów suchości oka. Analiza obejmowała łącznie 1817 pacjentów.

³ celem przeglądu była również ocena wpływu OC-01 na komórki kubkowe i gruczoły Meiboma, jednak żadne z włączonych badań nie raportowało wyników dotyczących tych parametrów.

- Visco 2022 – porównanie pośrednie MAIC wykorzystujące dane indywidualne i zagregowane z trzech badań klinicznych III fazy (ONSET-2 dla OC-01 oraz -002 i -003 dla cyklosporyny); mające na celu porównanie skuteczności OC-01 0,03 mg z emulsją oftalmiczną cyklosporyny A (CsA) 0,05% w zakresie wydzielania filmu łzowego u pacjentów z DED.
- He 2025 – retrospektywne badanie obserwacyjne typu RWE, oparte na analizie danych wtórnych z bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS); mające na celu ocenę bezpieczeństwa OC-01 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (od IV. kwartału 2021 r. do II. kwartału 2024 r.), ze szczególnym uwzględnieniem identyfikacji sygnałów bezpieczeństwa dotyczących zdarzeń niepożądanych ze strony układu oddechowego, narządu wzroku oraz nosa i gardła. Badanie obejmowało 2 178 pacjentów oraz 5 189 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych.
- Lakhani 2025 – obserwacyjne badanie oparte na analizie danych wtórnych z bazy FAERS, mające na celu ocenę częstości zgłaszania zdarzeń niepożądanych w obrębie narządu wzroku związanych ze stosowaniem donosowego roztworu warenikliny (OC-01) w porównaniu z roztworem soli fizjologicznej oraz kroplami do oczu Systane u pacjentów z zespołem suchego oka (DED). Analiza obejmowała zgłoszenia zarejestrowane od momentu wprowadzenia produktu do obrotu (2021 r.) do kwietnia 2024 r. i dotyczyła 1 125 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem warenikliny, z oceną sygnałów bezpieczeństwa przy użyciu współczynnika reporting odds ratio (ROR).

Badanie ONSET-1, ONSET-2 oraz MYSTIC uwzględniło łącznie 1063 pacjentów, w tym odpowiednio 182 pacjentów (47 chorych przyjmowało OC-01 w dawce 0,006 mg, 48 pacjentów dawkę 0,03 mg i 44 chorych dawkę 0,06 mg), 758 pacjentów (206 chorych przyjmowało OC-01 w dawce 0,03 mg oraz 246 chorych dawkę 0,06 mg) oraz 123 pacjentów (41 pacjentów przyjmowało OC-01 w dawce 0,03 mg; 41 chorych w dawce 0,06 mg).

Do badań ONSET-1, ONSET-2 i MYSTIC włączano osoby dorosłe (co najmniej 22-letnie) z rozpoznaniem zespołem suchego oka, które w ciągu ostatnich 6 miesięcy stosowały lub odczuwały potrzebę stosowania sztucznych łez. Pacjenci musieli mieć umiarkowane lub ciężkie objawy choroby według kwestionariusza oceniającego nasilenie dolegliwości (OSDI ≥ 23), zmniejszone podstawowe wydzielanie łez w teście Schirmera (do 10 mm w ciągu 5 minut), ale jednocześnie zachowaną odpowiedź na stymulację nosa, co oznaczało, że produkcja łez zwiększała się po pobudzeniu nerwowym. Wymagano również obecności zmian na powierzchni rogówki oraz zachowanej ostrości wzroku; dopuszczano łagodne zaburzenia pracy gruczołów Meiboma i niewymagające leczenia zapalenie brzegów powiek (jedynie ONSET-2). Wykluczano natomiast osoby po niedawnych operacjach oka lub nosa, z zamkniętymi punktami łzowymi, stosujące specjalistyczne urządzenia donosowe wspomagające oddychanie lub przyjmujące w ostatnim czasie leki działające na receptory nikotynowe.

Badania różniły się przede wszystkim projektem, zakresem populacji oraz długością obserwacji. ONSET-1 było badaniem fazy 2b o 4-tygodniowym okresie obserwacji i bardziej restrykcyjnych kryteriach dotyczących chorób współistniejących. ONSET-2 stanowiło badanie fazy 3, wieloośrodkowe, o większej liczbie próby, w którym dopuszczano pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. Z kolei MYSTIC miało charakter jednośrodkowy, obejmowało głównie populację latynoską i przewidywało dłuższy, 12-tygodniowy okres obserwacji.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono informacje na podstawie ulotki produktu leczniczego Tyrvaya⁴ oraz raportu FDA 2021 dot. jego rejestracji⁵.

⁴ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213978s005lbl.pdf

⁵ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213978Orig1s000SumR.pdf

5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Bashrahil 2023

Zgodnie z wynikami metaanalizy, stosowanie OC-01 wiązało się z IS zwiększeniem wydzielania filmu łzowego w porównaniu z placebo. IS różnic nie odnotowano w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych w narządzie wzroku (przekrwienie spojówek, pogorszenie ostrości wzroku). Zdarzenia niepożądane ze strony nosa i gardła (kaszel, podrażnienie gardła) występowały IS częściej w grupach OC-01 niż w placebo, natomiast miały łagodny, krótkotrwały charakter i nie prowadziły do przerwania leczenia.

Nie odnotowano IS różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy stosowanymi dawkami warenikliny (0,03 mg vs. 0,06 mg).

W ramach ograniczeń badania, autorzy wskazali na niewielką liczbę RCT ($n=3$), wysoką heterogeniczność wyników skuteczności ($I^2=99\%$)⁶, jednośrodkowy charakter badania MYSTIC, obejmującego głównie uczestników pochodzenia latynoskiego oraz brak możliwości oceny biasu publikacyjnego z powodu ograniczonej liczby badań.

Ballesteros-Sanches 2024

Stosowanie OC-01 wiązało się z większym wydzielaniem łez, zmniejszeniem objawów suchości oka oraz redukcją nasilenia barwienia rogówki w porównaniu z placebo, zgodnie z wynikami większości badań włączonych do przeglądu. Poprawa była zbliżona dla obu stosowanych dawek (0,03 mg/mL i 0,06 mg/mL). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) w grupie OC-01 vs. PLC były zdarzenia nie-okulistyczne, tj. kichanie, kaszel i podrażnienie gardła; do rzadziej występujących zdarzeń należały okulistyczne AE, takie jak zamglenie widzenia, a także ból głowy. Nie odnotowano różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami OC-01 i PLC.

Autorzy wskazali na kilka ograniczeń przeglądu, w tym: brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy ilościowej z powodu ograniczonej liczby badań i różnorodności punktów końcowych, krótki okres obserwacji w badaniach pierwotnych (1–3 miesiące), brak oceny długoterminowej trwałości efektu zwiększonego wydzielania łez, brak danych dotyczących wpływu chorób nosa lub zatok na absorpcję leku, oraz fakt, że wszystkie badania były finansowane przez producenta (Oyster Point Pharma). Autorzy podkreślili również potrzebę dalszych, niezależnych badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo OC-01.

Tong 2025

W przeglądzie systematycznym Tong 2025, w którym przedstawiono wyniki m.in. badań RCT: ONSET-1, ONSET-2 oraz MYSTIC wskazano, że stosowanie OC-01 wiązało się z IS większym wydzielaniem filmu łzowego mierzonego testem Schirmera w porównaniu z placebo po 4 (ONSET-1 oraz ONSET-2) i 12 tygodniach (MYSTIC) leczenia dla obu dawek (0,03 mg i 0,06 mg). W badaniu MYSTIC wykazano ponadto istotnie wyższy odsetek pacjentów z poprawą ≥ 10 mm w STS w grupie otrzymującej OC-01 w dawce 0,06 mg/ml w porównaniu z placebo. Redukcję nasilenia objawów suchości oka w porównaniu z placebo potwierdzono w badaniach ONSET-1 i ONSET-2. Analizy post-hoc badań RCT wykazały IS wzrost wytwarzanego filmu łzowego w grupie OC-01 vs. placebo w 4 tyg. leczenia. Nie wykazano IS interakcji pomiędzy skutecznością OC-01 a analizowanymi czynnikami wyjściowymi, w tym wiekiem, płcią, nasileniem zespołu suchego oka w momencie włączenia do badania (EDS <40 vs. ≥ 40 , EDS <60 vs. ≥ 60 (ciężka postać DED)) oraz wyjściową wartością testu Schirmera, co wskazuje na spójność efektu terapeutycznego w ocenianych podgrupach. Niemniej, porównania między poziomami ciężkości DED nie stanowiły odrębnie stratyfikowanego elementu randomizacji, co ogranicza możliwość wyciągania jednoznacznych wniosków dotyczących różnic w efekcie leczenia pomiędzy tymi kategoriami.

Autorzy podkreślają, że w badaniach klinicznych dotyczących warenikliny donosowej częściej wykazywano istotną poprawę w zakresie obiektywnych parametrów klinicznych (np. test Schirmera) niż objawów subiektywnych, co odzwierciedla znaną w DED rozbieżność pomiędzy objawami a oznakami choroby. Ponadto heterogeniczność projektów badań, punktów końcowych oraz metod oceny skuteczności, a także ograniczona liczba bezpośrednich porównań pomiędzy terapiami, utrudnia porównywanie wyników oraz jednoznaczną ocenę względnej skuteczności leczenia

⁶ Autorzy wskazują, że heterogeniczność może wynikać z różnic w populacjach, wartościach wyjściowych STS oraz wielkościach prób.

Hauswirth 2023

Donosowe stosowanie warenikliny wiązało się z wysokim odsetkiem ukończenia leczenia oraz brakiem ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były łagodne i przemijające dolegliwości w miejscu podania, takie jak kichanie, kaszel czy podrażnienie gardła, natomiast zdarzenia niepożądane w zakresie narządu wzroku występowały rzadko i z podobną częstością jak w grupie placebo.

W porównaniu z cyklosporyną i lifitegrastem (leki podawane miejscowo do worka spojówkowego), wareniklina donosowa wykazywała korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz lepszą tolerancję miejscową. Leki dooczne częściej powodowały pieczenie, szczypanie, ból oka oraz podrażnienie w miejscu podania, co przekładało się na większy dyskomfort i wyższy odsetek przerwania leczenia. Z kolei donosowa droga podania warenikliny pozwalała uniknąć bezpośredniego kontaktu z powierzchnią oka.

White 2023

W ramach pośredniego porównania przeprowadzonego metodą MAIC wykazano, że stosowanie OC-01 wiązało się z IS wyższym wzrostem wydzielania filmu łzowego w porównaniu do lifitegrastu zarówno we wczesnym jak i późniejszym punkcie czasowym analizy (2 tygodnie; 4 tygodnie OC-01 vs. 6 tygodni lifitegrast) w odniesieniu do populacji badania OPUS-1 oraz OPUS-2. Redukcja nasilenia objawów suchości oka była IS wyższa dla OC-01 po 2 i 4 tyg. vs. 2 i 6 tyg. leczenia dla lifitegrastu w analizie OPUS-1, natomiast w analizie OPUS-2 przewagę wykazano jedynie w późniejszym punkcie czasowym (4 tygodnie dla OC-01 vs. 6 tygodni dla lifitegrastu).

Autorzy wskazują, że wyniki analizy MAIC należy interpretować z uwzględnieniem jej pośredniego charakteru, ograniczonej kontroli zmiennych nieobserwowanych, różnic w punktach czasowych oceny oraz zmniejszenia efektywnej liczebności próby po dopasowaniu.

Visco 2022

W ramach pośredniego porównania przeprowadzonego metodą MAIC odnotowano IS wyższy wzrost wydzielania filmu łzowego oraz wyższy odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą (≥ 10 mm w teście Schirmera) w grupie OC-01 w porównaniu z cyklosporyną A.

Autorzy podkreślają, że analiza pośrednia MAIC wiąże się z ryzykiem resztkowego biasu i ograniczoną możliwością kontroli zmiennych nieobserwowanych. Dodatkowym ograniczeniem były różnice w punktach czasowych oceny skuteczności między badaniami oraz fakt, że analiza mogła obejmować wyłącznie wspólne punkty końcowe (STS), bez możliwości porównania innych parametrów klinicznych ani bezpieczeństwa.

W żadnym z uwzględnionych przeglądów systematycznych ani analiz pośrednich nie wyodrębniono wyników dla pacjentów z ciężką postacią zespołu suchego oka oporną na wcześniejsze leczenie. Dostępne dane odnoszą się do ogólnej populacji badań RCT (umiarkowana–ciężka postać DED), bez analizy skuteczności w populacji odpornej terapeutycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Bashrahil 2023 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> brak	Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą Do analizy włączono publikację dot. 3 randomizowanych badań klinicznych (RCT): Wirta 2022a (ONSET-1), Wirta 2022b (ONSET-2) oraz Quiroz-Mercado 2022 (MYSTIC), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo donosowego aerozolu z warenikliną (OC-01) w leczeniu zespołu suchego oka (DED). Populacja: 1063 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem DED (ok. 23% pacjentów miało latynoskie lub hiszpańskie pochodzenie etnicznej); średni wiek w badaniach pierwotnych wynosił 51,4–67,4 lat; kobiety stanowiły ok. 76,5% badanej populacji. Metody: wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w bazach Medline, Embase oraz CENTRAL (bez ograniczeń językowych i czasowych; do 6 lipca 2022 r.). Selekcję i ekstrakcję danych wykonywali dwaj niezależni badacze; ryzyko błędu systematycznego oceniono narzędziem RoB 2. Włączone badania RCT uznano za obciążone niskim ryzykiem błędu systematycznego. Analiza wyników: metaanaliza z modelem efektów losowych. Dla zmiennych ciągłych zastosowano standaryzowaną różnicę średnich (SMD), a dla zmiennych dychotomicznych iloraz ryzyka (RR). Głównym punktem końcowym w zakresie skuteczności była zmiana wartości STS od wartości wyjściowej do 28. dnia obserwacji, odzwierciedlająca różnicę w zakresie podstawowego wydzielania filmu łzowego. Jakość dowodów oceniono metodą GRADE. W zakresie bezpieczeństwa oceniano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz innych zdarzeń niepożądanych (AE), w tym w obrębie narządu wzroku oraz ze strony nosa i gardła. Interwencje: OC-01 w dawkach 0,03 mg (średnia) lub 0,06 mg (wysoka) vs placebo (PLC, sól fizjologiczna w postaci donosowego aerozolu). Okres obserwacji: 28 dni (dane uzupełniające do 84 dni – badanie MYSTIC).	Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa donosowego aerozolu z warenikliną w leczeniu DED na podstawie danych z RCT. Dodatkowo porównano efekt stosowania dwóch dawek OC-01 (0,03 vs. 0,06 mg/mL) z PLC. Wyniki: wydzielanie filmu łzowego (mierzone STS) po 28 dniach względem wartości wyjściowej IS zwiększone wydzielanie filmu łzowego odnotowano w przypadku stosowania OC-01 w dawce 0,03 mg/mL oraz 0,06 mg/mL w porównaniu z placebo; wartości SMD wyniosły odpowiednio 5,67 (95% CI: 1,58; 9,76; p=0,007) i 5,73 (95% CI: 2,32; 9,14; p=0,001). Analiza wykazała wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami ($I^2=99\%$). IS różnic nie odnotowano w zakresie wydzielania filmu łzowego w przypadku stosowania dawki OC-01 0,03 mg vs. 0,06 mg ($p=0,98$; $I^2=0\%$). Jakość dowodów oceniono jako wysoką.	Jakość dowodów w zakresie bezpieczeństwa oceniono jako wysoką z wyjątkiem kichania ocenionego jako dowód niskiej jakości. ciężkie zdarzenia niepożądane IS różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) nie odnotowano pomiędzy grupami OC-01 i PLC, ani pomiędzy stosowanymi dawkami warenikliny (0,03 oraz 0,06 mg, odpowiednio RR=0,63 (95% CI: 0,23; 1,76; p=0,38) oraz RR=1,37 (95% CI: 0,59; 3,18; p=0,47)). zdarzenia niepożądane w obrębie narządu wzroku IS różnic nie odnotowano pomiędzy grupami OC-01 i PLC w częstości występowania: <u>przekrwienia spojówek</u> (0,03 mg: RR=1,46 (95% CI: 0,61; 3,53); $I^2=0\%$; 0,06 mg: RR=1,42 (95% CI: 0,58; 3,47); $I^2=0\%$) oraz <u>pogorszenia ostrości wzroku</u> (0,03 mg: RR=0,81 (95% CI: 0,40; 1,64); $I^2=0\%$; 0,06 mg: RR=0,78 (95% CI: 0,38; 1,62); $I^2=0\%$). IS różnic nie odnotowano również pomiędzy stosowanymi dawkami warenikliny (0,03 mg vs. 0,06 mg); wartość p dla przekrwienia spojówek wyniosła 0,96, a dla pogorszenia ostrości wzroku – p=0,94. zdarzenia niepożądane ze strony nosa i gardła IS częściej w grupie OC-01 w porównaniu z placebo obserwowano: <u>występowanie kaszlu</u> (0,03 mg: RR=9,64 (95% CI: 4,08; 22,82); $I^2=0\%$; p<0,00001; 0,06 mg: RR=11,82 (95% CI: 5,02; 27,83); $I^2=0\%$; p<0,00001) oraz <u>podrażnienie gardła</u> (0,03 mg: RR=7,01 (95% CI: 2,40; 20,46); $I^2=0\%$; p<0,00001; 0,06 mg: RR=9,65 (95% CI: 3,39; 27,46); $I^2=0\%$; p<0,00001). IS różnic nie odnotowano pomiędzy grupami OC-01 i PLC w zakresie częstości występowania <u>kichania</u> (0,03 mg: RR = 4,30 (95% CI: 0,85; 21,70); $I^2 = 68\%$; p=0,08; 0,06 mg: RR = 4,58 (95% CI: 1,08; 19,44); $I^2 = 64\%$; p = 0,06). IS różnic nie odnotowano również pomiędzy stosowanymi dawkami warenikliny w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony nosa i gardła (0,03 mg vs. 0,06 mg; p>0,6).

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Ballesteros-Sanches 2024 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> brak	Typ badania: przegląd systematyczny przeprowadzony zgodnie z wytycznymi Cochrane dla syntezy wyników bez metaanalizy (SWiM). Do przeglądu włączono 8 publikacji (4 dot. RCT: Wirta 2022a, Wirta 2022b, Quiroz-Mercado 2022, Dieckmann 2022) oraz 4 analizy post hoc RCT), opublikowane w latach 2021–2023, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo donosowego aerozolu z warenikliną (OC-01) w leczeniu zespołu suchego oka (DED). Populacja: łącznie analizowano 1081 pacjentów (1972 oczu) z DED (średni wiek $59,9 \pm 3$ lata; kobiety ~76,5%). W badaniach pierwotnych stosowano zbliżone kryteria włączenia, obejmujące m.in.: • umiarkowane lub ciężkie objawy DED (oceniane wskaźnikiem choroby powierzchni oka (OSDI) jako wartość ≥ 23 pkt), • zmniejszone wydzielanie łez (oceniane testem Schirmera (ST) z zastosowaniem znieczulenia, określone jako wartość ≤ 10–12 mm), • oraz/lub obecność uszkodzeń powierzchni oka ocenianym barwieniem rogówki oka fluoresceiną (tCFS ≥ 2 pkt). Metoda: systematyczne wyszukiwanie literatury przeprowadzono w bazach PubMed, Scopus i Web of Science (grudzień 2021 – 9 września 2023). Selekcję badań przeprowadzili dwaj niezależni badacze; ocenę jakości wykonano przy użyciu narzędzia RoB 2. Większość badań (ok. 75 %) uznano za obarczone niskim ryzykiem biasu, a w pozostałych stwierdzono pojedyncze wątpliwości dotyczące pomiaru i raportowania wyników. Wykluczono publikacje nieanglojęzyczne i nieindeksowane. Analiza wyników: analizowano różnice międzygrupowe, definiowane jako: zmiana od wartości wyjściowej w grupie OC-01 minus zmiana od wartości wyjściowej w grupie placebo. Istotność statystyczną oceniano na poziomie pojedynczych badań. <u>Wyniki poszczególnych badań zagregowano opisowo zgodnie z podejściem SWiM (średnia $\pm$ SD).</u>	Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa aerozolu donosowego OC-01 (wareniklina) w leczeniu DED w porównaniu z PLC a także ocena jego wpływu na objawy i kliniczne cechy choroby, w tym produkcję łez. Celem przeglądu była również ocena wpływu OC-01 na komórki kubkowe i gruczoły Meiboma, jednak żadne z włączonych badań nie raportowało wyników dotyczących tych parametrów. Wybrane wyniki: • nasilenie objawów suchości oka (EDS-VAS) W 6 publikacjach, w których oceniano nasilenie objawów suchości oka, odnotowano IS redukcję objawów suchości oka w grupie OC-01 w porównaniu z PLC ($p < 0,05$). Średnia różnica międzygrupowa wyniosła $-7,5 \pm 2,2$ pkt i była niższa niż raportowany próg minimalnie istotnej klinicznie zmiany (MCID ~13 pkt), odnoszący się do zmiany wewnątrzgrupowej. W 2 publikacjach z trzech, w których porównywano skuteczność dawek OC-01 0,03 mg i OC-01 0,06 mg, wykazano IS redukcję nasilenia objawów suchości oka ($p < 0,05$) w przypadku obu dawek. Jedynie w badaniu Wirta 2021a (ONSET-1) IS poprawę EDS odnotowano dla dawki 0,03 mg, podczas gdy dla dawki 0,06 mg różnica względem wartości wyjściowej nie osiągnęła progu istotności statystycznej. Średnia różnica pomiędzy grupami OC-01 0,03 mg vs. OC-01 0,06 mg wyniosła $0,1 \pm 2,6$ pkt. • wydzielanie filmu łzowego (STS) W 7. publikacjach, w których oceniano wydzielanie łez, odnotowano IS wzrost wydzielania filmu łzowego w grupie OC-01 w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). Średnia różnica międzygrupowa wyniosła $6,6 \pm 2,3$ mm. Nie odnotowano IS różnic w zakresie wydzielania filmu łzowego pomiędzy dawkami OC-01 0,03 mg i 0,06 mg (średnia różnica: $-0,1 \pm 0,2$ mm; $p > 0,05$). • barwienie rogówki fluoresceiną (tCFS) W 2. publikacjach, w których oceniano barwienie rogówki fluoresceiną, odnotowano IS redukcję nasilenia barwienia rogówki w grupie OC-01 w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). Średnia różnica międzygrupowa wyniosła $-1,2 \pm 0,01$ pkt. W analizach porównujących dawki OC-01 0,03 mg i 0,06 mg nie wykazano IS różnic w zakresie barwienia rogówki fluoresceiną (średnia różnica: $-0,3 \pm 0,6$ pkt; $p > 0,05$).	• zdarzenia niepożądane (AE) Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi było: kichanie (43%), kaszel (16%), podrażnienie gardła (13%), zamglenie widzenia (2,9%) oraz ból głowy (2,0%). Zdarzenia te miały łagodny i przemijający charakter (trwały zwykle < 2 min), a ich częstość była większa w grupach OC-01 niż w PLC. • ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) Nie odnotowano różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami OC-01 i PLC. • adherencja i tolerancja leczenia Średni poziom przestrzegania leczenia (adherencja) wynosił $> 93\%$, a odsetek przerw terapii był niski (4,6%). Zdarzenia niepożądane w obrębie narządu wzroku (zamglenie widzenia, przekrwienie spojówek) występowały rzadko i miały charakter łagodny lub umiarkowany.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	Interwencje: OC-01 w dawkach 0,03 mg lub 0,06 mg (w badaniu Wirta 2022a również 0,006 mg) vs. placebo (donosowy aerozol soli fizjologicznej). Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji pacjentów wyniosła 1,3 ± 0,7 miesiąca (średni okres obserwacji od 1 do 3 miesięcy).		
Tong 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Bausch & Lomb. <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowany	Typ badania: przegląd systematyczny Uwzględniono 107 publikacji (RCT, analizy post hoc oraz prospektywne badania obserwacyjne) opublikowane w latach 1980–2024, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych leków farmakologicznych stosowanych w leczeniu zespołu suchego oka (DED), w tym stymulatorów wydzielania filmu łzowego (donosowy aerozol warenikliny, OC-01). W przypadku OC-1, do przeglądu włączono 7 publikacji, w tym 3 dot. RCT (ONSET-1, ONSET-2, MYSTIC) oraz 4 analizy post-hoc. Populacja: populacja pacjentów ocenianych w badaniach RCT dla OC-01 wynosiła ok. 1 081 osób. Metoda: Systematyczne wyszukiwanie literatury przeprowadzono w bazach PubMed i Embase (okres 1980 – luty 2024), z ograniczeniem do publikacji w języku angielskim. Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch recenzentów, a rozbieżności rozstrzygano przez trzeciego badacza. W przypadku OC-01, skuteczność na podstawie RCT oceniono w zakresie produkcji łez (STS) oraz nasilenia objawów suchości oka (EDS-VAS). W analizach post-hoc oceniano skuteczność w podgrupach demograficznych (płeć, wiek, rasa i pochodzenie etniczne, stosowanie sztucznych łez, status menopauzy) i klinicznych (wyjściowy wynik STS, tj. ≤5 mm vs >5 mm oraz nasilenie objawów suchości oka (<40 vs. ≥40; <60 vs. ≥60). Interwencje: OC-01 0,006 mg/ml, OC-01 0,03 mg/ml oraz OC 0,05 mg vs. PLC (sól fizjologiczna w postaci aerozolu donosowego). Okres obserwacji: na podstawie badań RCT – 4 tygodnie oraz 12 tygodni (badanie MYSTIC)	Cel badania: zidentyfikowanie, podsumowanie i krytyczna ocena dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa miejscowych leków farmakologicznych stosowanych w leczeniu zespołu suchego oka (DED), dostępnych w literaturze opublikowanej od 1980 do 2024 roku. Wybrane wyniki (wyniki dla OC-01): • Quiroz-Mercado 2022 (MYSTIC) - IS wyższa produkcja filmu łzowego względem wartości wyjściowej mierzone testem Schirmera (STS), obserwowano u pacjentów stosujących OC-01 0,03 mg (p=0,01) oraz OC-01 0,06 mg (p=0,007) w porównaniu z PLC po 12 tyg. leczenia. - Odsetek pacjentów z poprawą STS ≥ 10 mm względem wartości wyjściowej był IS wyższy w grupie OC-01 dla dawki 0,06 mg/ml vs. PLC (p=0,024) • Wirta 2022a (ONSET-1) - IS wyższe produkcja filmu łzowego względem wartości wyjściowej mierzone testem Schirmera (STS), obserwowano u pacjentów stosujących OC-01 0,03 mg (p<0,001) oraz OC-01 0,06 mg (p<0,001)) w porównaniu z PLC po 4 tyg. leczenia. - w analizie post hoc, stanowiącej eksploracyjne uzupełnienie pierwotnego punktu końcowego, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 10-mm wzrost w teście Schirmera (STS) od wartości wyjściowej do dnia 28., był istotnie wyższy niż w grupie placebo (zarówno dla dawki 0,03 mg (52%; 95% CI: 20,6; 55,7; p=0,0003, jak i dla dawki 0,06 mg (43%; 95% CI: 11,3; 47,2; p=0,0138). - IS redukcję nasilenia objawów suchości oka odnotowano w grupie pacjentów stosujących OC-01 0,03 mg w porównaniu z placebo (p=0,02) po 4 tygodniach leczenia. • Wirta 2022b (ONSET-2) - IS wyższą produkcję filmu łzowego odnotowano u pacjentów stosujących OC-01 0,03 mg oraz 0,06 mg w porównaniu z placebo po 4 tygodniach leczenia (p<0,0001 dla obu dawek).	Nie oceniano dla OC-01.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		IS redukcję nasilenia objawów suchości oka w porównaniu z placebo wykazano dla obu dawek OC-01 ($p < 0,05$). Analizy post-hoc: - W zakresie wyników w podgrupach ze względu na nasilenie objawów (EDS <40 mm vs EDS ≥ 40 mm) prezentowały się one następująco: W podgrupie pacjentów z EDS ≥ 40 mm (umiarkowane–ciężkie nasilenie) średnia zmiana STS w oku badanym wynosiła 11,4 mm w obu grupach OC-01 (0,03 mg i 0,06 mg) w porównaniu z 6,1 mm w grupie kontrolnej. W oku towarzyszącym wartości te wynosiły odpowiednio 9,9 mm (0,03 mg) oraz 9,2 mm (0,06 mg) vs 3,8 mm w grupie kontrolnej. Odsetek pacjentów z poprawą ≥ 10 mm STS w tej podgrupie wynosił 46,8–47,5% w oku badanym (vs 24,5% w grupie kontrolnej) oraz 43,7–44,2% w oku towarzyszącym (vs 20,1%). W podgrupie pacjentów z EDS <40 mm (łagodne nasilenie) średnia zmiana STS w oku badanym wynosiła 12,7 mm (0,03 mg) oraz 13,4 mm (0,06 mg) w grupach OC-01 w porównaniu z 6,7 mm w grupie kontrolnej. W oku towarzyszącym wartości te wynosiły odpowiednio 8,7 mm (0,03 mg) oraz 11,0 mm (0,06 mg) vs 4,1 mm w grupie kontrolnej. Odsetek pacjentów z poprawą ≥ 10 mm STS wynosił 50,0–53,7% w oku badanym (vs 30,8% w grupie kontrolnej) oraz 38,2–44,8% w oku towarzyszącym (vs 18,5%). Nie wykazano IS interakcji pomiędzy efektem leczenia a wyjściowym nasileniem objawów ($p > 0,05$).* - w analizie podgrup według wyjściowego nasilenia objawów (EDS <60 mm vs ≥ 60 mm) wykazano skuteczność (nie testowano istotności statystycznej) warenikliny donosowej (VNS) w obu kategoriach ciężkości. W podgrupie pacjentów z EDS <60 mm (łagodna–umiarkowana postać) odsetek chorych z poprawą ≥ 10 mm w teście Schirmera wynosił 50,7% w grupie VNS w porównaniu z 24,4% w grupie kontrolnej (OR = 3,4; 95% CI: 1,9–6,1). Różnica średniej zmiany STS względem kontroli wynosiła 6,5 mm (95% CI: 4,2–8,8), natomiast różnica w zmianie EDS –2,9 mm (95% CI: –8,3 do 2,5). W podgrupie pacjentów z EDS ≥ 60 mm (ciężka postać) odsetek odpowiedzi ≥ 10 mm w STS wynosił 46,0% w grupie VNS vs 27,0% w grupie kontrolnej (OR = 2,5; 95% CI: 1,5–4,0). Różnica średniej zmiany STS wynosiła 4,8 mm (95% CI: 2,9–6,7), a różnica w zmianie EDS –8,1 mm (95% CI: –13,6 do –2,6). Nie wykazano IS interakcji leczenia-podgrupa ($p > 0,05$).**	

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Hauswirth 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Oyster Point Pharma, Inc. <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowany	Typ badania: retrospektywna analiza post-hoc danych z trzech badań RCT (ONSET-1, ONSET-2, MYSTIC) oceniająca bezpieczeństwa OC-01. Populacja: łącznie 1061 dorosłych pacjentów z DED (STS ≤10 mm). Metodyka: dane z trzech badań połączono w jedną zbiorczą bazę (tzw. pooled analysis). Następnie przeprowadzono porównanie odsetków pacjentów, którzy ukończyli leczenie lub zrezygnowali z leczenia w grupach otrzymujących OC-01 vs. PLC. Autorzy dokonali również porównania z wynikami wcześniejszych badań dotyczących dwóch innych leków stosowanych w chorobie suchego oka – cyklosporyny (Restasis) i lifitegrastu (Xiidra) – korzystając z opublikowanych danych klinicznych (NDA FDA 21-023 i 208073). W analizie uwzględniono rodzaje zdarzeń niepożądanych, dzieląc je na zdarzenia w obrębie narządu wzroku (ocular TEAE) i pozakulistyczne (non-ocular TEAE). Analiza wyników: wszystkie dane analizowano opisowo, bez stosowania testów statystycznych. Interwencje: OC-01 0,006 mg, OC-01 0,03 mg oraz OC 0,06 mg vs. PLC (sól fizjologiczna w postaci aerozolu donosowego). Okres obserwacji: 28 dni (badania ONSET-1 i ONSET-2) lub 84 dni (badanie MYSTIC).	Cel badania: porównanie bezpieczeństwa, tolerancji i wskaźników przerwania leczenia pomiędzy różnymi dawkami warenikliny, a placebo; zestawienie tych wyników z danymi z badaniami dot. leków stosowanych miejscowo (cyklosporyna i lifitegrast).	• odsetek ukończenia leczenia Odsetek ukończenia leczenia wśród uczestników przyjmujących wareniklinę donosową wyniósł 93,5% vs. 80% i 91%, odpowiednio dla cyklosporyny 0,05% i lifitegrastu 5%. • odsetek przerwania leczenia W grupie 0,006 mg, 0,03 mg i 0,06 mg OC-01 vs. PLC, odpowiednio 0%, 4,6% i 9,4% vs. 5,4% pacjentów przerwało leczenie. Wśród powodów przerwania leczenia najczęściej wymieniano: wystąpienie łagodnych działań niepożądanych (2,9%); utratę kontaktu z pacjentem (1,5%), wycofanie zgody (1,5%). Średni odsetek przerwania leczenia dla cyklosporyny 0,05% oraz lifitegrastu 5% wyniósł odpowiednio 19,8% oraz 8,9%. • częstość występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE) Najczęstszym działaniem niepożądanym było kichanie, które wystąpiło u 83,9% i 82,2% pacjentów otrzymujących odpowiednio dawkę 0,06 mg i 0,03 mg OC-1 vs. 22,4% w grupie PLC. W ok. 98% przypadków nasilenie kichania oceniono jako ładne. Inne zdarzenia niepożądane, występujące u >5% badanych po podaniu dawki 0,06 mg i 0,03 mg OC-01 obejmowały: kaszel (19,7% i 15,8%), podrażnienia gardła (16,1% i 12,6%) oraz podrażnienie nosa w miejscu podania (13,3% i 8,3%). Brak ciężkich zdarzeń niepożądanych. • zdarzenia niepożądane w obrębie narządu wzroku Najczęstsze zdarzenia niepożądane w grupie 0,06 mg i 0,03 mg OC-1 vs. PLC obejmowały: pogorszenie ostrości wzroku (3,6% i 3,7% vs. 5,1%), przekrwienie spojówek (3,3% i 3,7% vs. 2,4%); podrażnienie oka (0,6% i 0,3% vs. 0,9%); świąd oka (0,6% i 0,3% vs. 0%); ból oka (0% i 0% vs. 0,6%). Najczęstsze zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dla cyklosporyny 0,05% i lifitegrastu 5% obejmowały: pieczenie lub szczypanie po zakropleniu / podrażnienie w miejscu podania (18,1% vs. 16,1%), ból oka (1,0% vs. 8,1%), pogorszenie ostrości wzroku (1,7% vs. 3,4%), przekrwienie spojówek (2,0% vs. 1,4%) oraz świąd oka (– vs. 1,4%).

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
White 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Oyster Point Pharma, Inc. <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowany	Typ badania: analiza z porównaniem pośrednim, oparta na dopasowaniu populacji badanych (MAIC), wykorzystująca dane indywidualne i zagregowane z badań klinicznych III fazy. Do analizy włączono dane z 3 randomizowanych badań klinicznych III fazy: 1 badanie rejestracyjne dla OC-01 (ONSET-2), oraz 2 badania rejestracyjne dla lifitegrastu 5% (OPUS-1 i OPUS-2). Populacja: analiza obejmowała łącznie 1817 pacjentów: 511 pacjentów w badaniu OC-01, 588 pacjentów w badaniu OPUS-1; 718 pacjentów w badaniu OPUS-2. Pacjenci z zespołem suchego oka (DED), głównie osoby dorosłe w wieku około 59–61 lat, z przewagą kobiet (~75–80%). Pacjenci w badaniu OPUS-2 mieli cięższą postać choroby (EDS ≥ 40). Metoda oraz analiza wyników: Indywidualne dane pacjentów (IPD) z badania ONSET-2 (OC-01) zostały statystycznie ważone w celu dopasowania do zagregowanych danych (AD) z badań OPUS-1 i OPUS-2 (lifitegrast), pod względem kluczowych charakterystyk wyjściowych: wieku, płci, rasy oraz wyjściowych wartości testu Schirmera (STS) i wskaźnika suchości oka (Eye Dryness Score, EDS). Analizę przeprowadzono oddzielnie dla porównań ONSET-2 vs OPUS-1 oraz ONSET-2 vs OPUS-2; w analizie OPUS-2 dodatkowo ograniczono populację do pacjentów z EDS ≥ 40 w celu lepszego dopasowania ciężkości choroby. Zmiany od wartości wyjściowej w STS i EDS analizowano z użyciem modeli ANCOVA, obliczając średnie najmniejszych kwadratów zmiany od wartości wyjściowej. Braki danych uzupełniano metodą przeniesienia ostatniej obserwacji (LOCF). Okres obserwacji: analizę przeprowadzono dla punktów czasowych 2 tygodnie oraz 4 tygodnie dla OC-01 względem 2 i 6 tygodni dla lifitegrastu.	Cel badania: porównanie skuteczności donosowego aerozolu z warenikliną OC-01 (0,03 mg) z lifitegrastem 5% w kroplach do oczu u pacjentów z DED, w zakresie: wydzielania filmu łzowego oraz nasilenia objawów suchości oka. Wyniki: wydzielanie filmu łzowego (STS) IS większy wzrost wydzielania filmu łzowego (STS) odnotowano w grupie OC-01 w porównaniu z lifitegrastem zarówno po 2 tygodniach leczenia, jak i w późniejszym punkcie czasowym (4 tygodnie dla OC-01 vs 6 tygodni dla lifitegrastu; $p < 0,0001$). - Średnia zmiana STS względem wartości wyjściowej (LS mean CFB) w grupie OC-01 wynosiła 11,24 mm po 2 tygodniach oraz 9,81 mm po 4 tygodniach leczenia (porównanie z populacją OPUS-1). W analizie dopasowanej do populacji z cięższym nasileniem objawów (OPUS-2; EDS ≥ 40) wartości te wynosiły odpowiednio 11,99 mm oraz 10,03 mm. - Dla lifitegrastu zmiana STS wynosiła 1,03 mm po 2 tygodniach oraz 1,75 mm po 6 tygodniach w badaniu OPUS-1 oraz 1,81 mm i 2,51 mm odpowiednio w badaniu OPUS-2. nasilenie objawów suchości oka (EDS-VAS) IS większą redukcję nasilenia objawów suchości oka (EDS-VAS) odnotowano w grupie OC-01 w porównaniu z lifitegrastem po 2 tygodniach leczenia w analizie dopasowanej do OPUS-1 oraz po 4 tygodniach leczenia OC-01 względem 6 tygodni leczenia lifitegrastem ($p < 0,0001$). - Średnia zmiana EDS względem wartości wyjściowej (LS mean CFB) w grupie OC-01 wynosiła 25,50 punktu po 2 tygodniach oraz 23,04 punktu po 4 tygodniach leczenia (porównanie z OPUS-1). W analizie dopasowanej do populacji z cięższym nasileniem objawów (OPUS-2; EDS ≥ 40) wartości te wynosiły odpowiednio 23,97 punktu po 2 tygodniach oraz 43,93 punktu po 4 tygodniach. - Dla lifitegrastu redukcja EDS wynosiła 7,07 punktu po 2 tygodniach oraz 13,00 punktu po 6 tygodniach w badaniu OPUS-1 oraz 19,40 i 28,30 punktu odpowiednio w badaniu OPUS-2. W analizie OPUS-2 różnica między OC-01 a lifitegrastem po 2 tygodniach nie była istotna statystycznie ($p = 0,17$), natomiast istotność wykazano dla późniejszego punktu czasowego ($p < 0,0001$).	Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Visco 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Oyster Point, Inc. <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowany	Typ badania: analiza pośrednia z dopasowaniem MAIC, oparta na istniejących zanonimizowanych danych indywidualnych (IPD) i danych zbiorczych (AD) z badań klinicznych fazy 3. Populacja: dane IPD pochodziły z badania fazy 3 OC-01 VNS (ONSET-2) obejmującego 511 pacjentów z zespołem suchego oka. Dane AD pochodziły z dwóch badań fazy 3 cyklosporyny A (CsA; badania –002 i –003) obejmujących łącznie 585 pacjentów. Metoda: w celu porównania skuteczności OC-01 VNS z cyklosporyną A (CsA) w zakresie wydzielania łez zastosowano niekotwiczoną metodę dopasowanej analizy pośredniej (unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC). Analiza wyników: dane indywidualne pacjentów (IPD) z badania fazy 3 OC-01 VNS zostały odpowiednio ważone w celu wyrównania dystrybucji cech demograficznych (wiek, płeć, rasa, wyjściowy wynik testu Schirmera) z populacją badania fazy 3 CsA. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu ujednoliconych modeli wariancji (ANOVA) dla średnich zmian w teście Schirmera oraz testów chi-kwadrat dla oceny odsetka pacjentów osiągających poprawę ≥ 10 mm w STS. Braki danych zostały uzupełnione metodą „last observation carried forward” (LOCF). Interwencje: OC-01 VNS: aerozol donosowy z warenikliną 0,03 mg, CsA: emulsja oftalmiczna cyklosporyny A 0,05%, grupy kontrolne otrzymywały placebo Okres obserwacji: OC-01 VNS: 2 i 4 tygodnie, CsA: 3 i 6 miesięcy	Cel badania: porównanie skuteczności donosowego aerozolu warenikliny OC-01 (OC-01 VNS) 0,03 mg z emulsją oftalmiczną cyklosporyny A (CsA) 0,05% w zakresie produkcji łez u pacjentów z zespołem suchego oka, w oparciu o dane z odpowiednich badań klinicznych fazy 3, z zastosowaniem techniki MAIC. Wybrane wyniki: • Średnia zmiana wartości STS w stosunku do wyjściowej dla OC-01 VNS po 2 i 4 tygodniach była istotnie większa niż dla CsA po 3 i 6 miesiącach ($P < 0,0001$ dla wszystkich porównań). • Średnia poprawa STS wynosiła około 6–7 mm dla OC-01 VNS i około 1 mm dla CsA. • Odsetek pacjentów z poprawą ≥ 10 mm w STS był znacząco wyższy dla OC-01 VNS (50,2%) niż dla CsA (11,7% i 17,1% w dwóch badaniach CsA; $P < 0,0001$ dla obu porównań).	Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane; ANCOVA – analiza kowariancji; CI – przedział ufności; CsA – cyklosporyna A; DED – zespół suchego oka; EDS / EDS-VAS – nasilenie objawów suchości oka (skala wizualno-analogowa); GRADE – system oceny jakości dowodów; IPD – indywidualne dane pacjentów; IS – istotność statystyczna / istotne statystycznie; LOCF – przeniesienie ostatniej obserwacji; MAIC – dopasowana analiza pośrednia; MCID – minimalna klinicznie istotna różnica; OC-01 – donosowy aerozol z warenikliną (varenicline nasal spray); PLC – placebo; RCT – randomizowane badanie kliniczne; RoB 2 – narzędzie oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane; RR – iloraz ryzyka; SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane; SD – odchylenie standardowe; SMD – standaryzowana różnica średnich; STS / ST – test Schirmera; SWiM – synteza wyników bez metaanaliz; tCFS – całkowite barwienie rogówki fluoresceiną; TEAE – zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia.

* wyniki na podstawie publikacji Ketz 2022** wyniki na podstawie publikacji Sheppard 2023

Tabela 6. Definicje wybranych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja
Odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę wyniku testu Schirmera o ≥ 10 mm w stosunku do wartości wyjściowej	Pierwotnym punktem końcowym w badaniu ONSET-1, ONSET-2 był odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę wyniku testu Schirmera o co najmniej 10 mm w porównaniu z wartością wyjściową po 28 dniach w oku poddanym leczeniu OC-01. W badaniu MYSTIC stanowił on pozostały punkt końcowy i oceniany był po 28 i 84 dniach w stosunku do wartości wyjściowej. Test Schirmera wykonuje się w celu oceny wydzielania wodnej składowej filmu łzowego . Badanie polega na umieszczeniu lekko zagiętego paska bibuły filtracyjnej w dolnym fałdzie spojówki dolnej powieki. Pasek pozostaje w oku przez określony czas (zwykle 5 minut), a następnie mierzy się długość odcinka zwilżonego łzami – im dłuższy odcinek, tym większa ilość wydzielonych łez* Wyniki testu Schirmera mieściły się w zakresie 0–35 mm, przy czym wyższa wartość wskazywała na lepszy efekt leczenia. Wynik testu Schirmera ≥ 10 mm zgodnie z wytycznymi AAO 2023 oznacza wynik prawidłowy.
Średnia zmiana wyniku testu Schirmera w stosunku do wartości wyjściowej	Eksploracyjny punkt końcowy w badaniu ONSET-1, ONSET-2 oceniany po 28 dniach. W badaniu MYSTIC stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany po 84 dniach w porównaniu do wartości wyjściowej. Wyniki testu Schirmera mieściły się w zakresie 0–35 mm, przy czym wyższa wartość wskazywała na lepszy efekt leczenia.
Średnia zmiana nasilenia objawów suchości oka (EDS) w stosunku do wartości wyjściowej po 28 dniach	Średnia zmiana nasilenia objawów suchości oka oceniana przez pacjenta za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS w zakresie od 0 mm (brak suchości) do 100 mm (maksymalne nasilenie suchości)), przy czym niższa wartość wskazywała na lepszy efekt leczenia. Średnia zmiana EDS-VAS stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu ONSET-1, ONSET-2. Nie oceniany w badaniu MYSTIC.
Łączny wynik barwienia fluoresceiną rogówki oka względem wartości wyjściowej	Łączny wynik barwienia fluoresceiną rogówki oka pozwala na ocenę obecności, liczby oraz rozległości ubytków powierzchniowej warstwy nabłonka rogówki, a tym samym stopnia uszkodzenia powierzchni oka** Barwienie fluoresceiną rogówki oceniano zgodnie ze skalą National Eye Institute/Industry Workshop. Ocenie poddano pięć obszarów rogówki (centralny, górny, dolny, nosowy oraz skroniowy), przy czym dla każdego obszaru zastosowano ustandaryzowaną skalę punktową od 0 do 3, a następnie obliczano łączny wynik obejmujący wszystkie oceniane obszary. Eksploracyjny punkt końcowy w badaniu ONSET-1, ONSET-2 oceniany po 28 dniach oraz w badaniu MYSTIC oceniany po 56 dniach względem wartości wyjściowej.

* na podstawie: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68601.test-schirmera;

** na podstawie: https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68617.barwienie-powierzchni-oka-fluoresceina-rozem-bengalskim-lub-zielena-lizaminowa

5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki Tyrvaya⁷

Zdarzenia niepożądane

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, występującym u 82% pacjentów leczonych preparatem TYRVAYA, było kichanie. Inne częste działania niepożądane, zgłaszane u >5% pacjentów, obejmowały kaszel (16%), podrażnienie gardła (13%) oraz podrażnienie w miejscu podania – nos (8%).

Informacje na podstawie raportu FDA 2021⁸

Ocena korzyści zdrowotnych do ryzyka (wybrane)

Uznano, że korzyści wynikające z leczenia zespołu suchego oka przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem warenikliny.

⁷ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213978s005lbl.pdf

⁸ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213978Orig1s000SumR.pdf

Wyniki badań klinicznych wskazały, że wareniklina w stężeniu 0,6 mg/mL (0,1%) jest zarówno statystycznie, jak i klinicznie skuteczniejsza w porównaniu z placebo w leczeniu objawów podmiotowych i przedmiotowych zespołu suchego oka.

Liczba zdarzeń niepożądanych była zbliżona w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 0,6 mg/mL vs. 1,2 mg/mL, natomiast odsetek przerwania leczenia był wyższy w grupie stosującej dawkę 1,2 mg/mL. Mimo że kichanie występowało z częstością przekraczającą 80%, jedynie jeden pacjent w grupie otrzymującej dawkę 1,2 mg/mL przerwał udział w badaniu z tego powodu.

Plan zarządzania ryzykiem

Nie zaleca się wdrożenia dodatkowych strategii oceny i zarządzania ryzykiem po wprowadzeniu produktu leczniczego TARVAYA do obrotu. Nie przewiduje się również żadnych dodatkowych działań w zakresie zarządzania ryzykiem poza standardowym, rutynowym zbieraniem i raportowaniem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badań RWE

He 2025

Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania preparatu TYRVAYA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu.

Autorzy przeanalizowali 5 189 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem warenikliny w bazie FAERS od IV kwartału 2021 r. do II kwartału 2024 r. (100% zgłoszeń pochodziło z USA, z czego ok. 74% dot. kobiet).

Wyniki badania potwierdziły znane zdarzenia niepożądane dot. stosowania warenikliny wymienione w ulotce produktu leczniczego TYRVAYA, tj. kichanie, podrażnienie gardła, kaszel oraz podrażnienie w miejscu podania (nos) oraz jednocześnie pozwoliły na identyfikację potencjalnych **nowych sygnałów bezpieczeństwa**, które nie były dotychczas wymienione w dokumentacji produktu leczniczego. W szczególności dotyczyły one **zaburzeń narządu wzroku**, takich jak niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, ból oka, przekrwienie spojówek, światłowstręt czy obrzęk oka, a także **wybranych objawów ogólnoustrojowych** i ze strony **ośrodkowego układu nerwowego** (m.in. ból głowy, bezsenność, zawroty głowy, nietypowe sny).

Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych występowała we wczesnym okresie leczenia, przy medianie czasu do ich wystąpienia wynoszącej 7 dni, a około 83% zdarzeń obserwowano w ciągu pierwszego miesiąca terapii.

Lakhani 2025

Celem badania była ocena czy stosowanie TYRVAYA wiąże się z nieproporcjonalnie częstym zgłaszaniem działań niepożądanych ze strony narządu wzroku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w porównaniu z: i) donosową solą fizjologiczną (kontrola o podobnej drodze podania), oraz ii) kroplami nawilżającymi Systane (standardowa terapia zespołu suchego oka).

Analizę przeprowadzono na podstawie zgłoszeń z bazy FAERS od momentu wprowadzenia produktu do obrotu do kwietnia 2024 r., z wykorzystaniem wskaźnika reporting odds ratio (ROR). W analizie uwzględniono 1 125 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem warenikliny, z czego 166 dotyczyło zaburzeń narządu wzroku. Większość zgłoszeń dotyczyła kobiet (69,5%), a pacjenci byli w wieku 65–85 lat.

Nie stwierdzono zwiększonej częstości zgłoszeń zdarzeń niepożądanych ze strony narządu wzroku u pacjentów stosujących wareniklinę w porównaniu z donosową solą fizjologiczną (ROR=1,96; 95% CI: 0,97; 3,96, p=0,060). Natomiast w porównaniu z kroplami nawilżającymi Systane odnotowano IS częstsze zgłoszenia niektórych objawów w obrębie narządu wzroku, w szczególności zwiększonego łzawienia (ROR=2,18; 95% CI: 1,46; 3,26, p< 0,0001), zaburzeń widzenia (ROR = 2,27; 95% CI: 1,24; 4,16; p = 0,0085) oraz światłowstrętu (ROR = 7,50; 95% CI: 3,68; 15,27; p < 0,0001). Pomimo obserwacji zwiększonych ROR dla wybranych objawów, nie wykazano wzrostu ogólnej liczby zgłoszeń zaburzeń narządu wzroku związanych ze stosowaniem TYRVAYA w porównaniu z Systane.

Autorzy wskazują, że obserwowane różnice mogą wynikać z odmiennego mechanizmu działania oraz drogi podania analizowanych terapii, przy czym ze względu na obserwacyjny charakter badania nie można potwierdzić związku przyczynowo-skutkowego. Wyniki podkreślają zasadność dalszego monitorowania bezpieczeństwa stosowania TYRVAYA, zwłaszcza w zakresie wybranych objawów ze strony narządu wzroku.

5.5. Podsumowanie

Do analizy włączono badania wtórne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo donosowego aerozolu z warenikliną (OC-01) w porównaniu z placebo. Uwzględniono przegląd systematyczny z metaanalizą Bashrahil 2023, przegląd systematyczny z syntezą wyników bez metaanalizy (SWiM) Ballesteros-Sanchez 2024 oraz przegląd systematyczny Tong 2025, które opierały się na trzech badaniach RCT: ONSET-1, ONSET-2 i MYSTIC.

Badania ONSET-1, ONSET-2 i MYSTIC obejmowały łącznie 1063 dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią zespołu suchego oka, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy stosowali lub odczuwali potrzebę stosowania sztucznych łez. Do badań kwalifikowano chorych z obniżonym podstawowym wydzielaniem łez (≤ 10 mm w teście Schirmera) przy zachowanej odpowiedzi na stymulację donosową oraz obecnością zmian na powierzchni rogówki. Publikacje nie dostarczają szczegółowych informacji dotyczących wcześniejszego leczenia ani czasu trwania choroby.

Do oceny względnej skuteczności OC-01 względem aktywnych terapii uwzględniono pośrednie porównania metodą MAIC (White 2023 – lifitegrast; Visco 2022 – cyklosporyna A).

Ocena bezpieczeństwa została uzupełniona o zbiorczą analizę post-hoc danych z badań RCT (Hauswirth 2023), a także o dane z dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego TYRVAYA (ulotka, raport FDA 2021) oraz badania rzeczywistej praktyki klinicznej oparte na analizie zgłoszeń z bazy FAERS (He 2025; Lakhani 2025).

Skuteczność

Zgodnie z wynikami metaanalizy Bashrahil 2023, stosowanie OC-01 wiązało się z IS wzrostem wydzielania filmu łzowego w porównaniu z placebo. Nie odnotowano IS różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy stosowanymi dawkami warenikliny (0,03 mg vs. 0,06 mg).

W przypadku przeglądu systematycznego z syntezą wyników SWiM Ballesteros-Sanches 2024, stosowanie OC-01 wiązało się z większym wydzielaniem łez, zmniejszeniem objawów suchości oka oraz redukcją nasilenia barwienia rogówki w porównaniu z placebo, zgodnie z wynikami większości badań włączonych do przeglądu. Poprawa była zbliżona dla obu stosowanych dawek (0,03 mg/mL i 0,06 mg/mL).

W przeglądzie systematycznym Tong 2025, w którym przedstawiono wyniki m.in. badań RCT: ONSET-1, ONSET-2 oraz MYSTIC wskazano, że stosowanie OC-01 wiązało się z IS większym wydzielaniem filmu łzowego mierzonego testem Schirmera w porównaniu z placebo po 4 (ONSET-1 oraz ONSET-2) i 12 tygodniach (MYSTIC) leczenia dla obu dawek (0,03 mg i 0,06 mg). W badaniu MYSTIC wykazano ponadto istotnie wyższy odsetek pacjentów z poprawą ≥ 10 mm w STS w grupie otrzymującej OC-01 w dawce 0,06 mg/ml w porównaniu z placebo. Redukcję nasilenia objawów suchości oka w porównaniu z placebo potwierdzono w badaniach ONSET-1 i ONSET-2. Analizy post-hoc badań RCT wykazały IS wzrost wytwarzanego filmu łzowego w grupie OC-01 vs. placebo w 4 tyg. leczenia. Nie wykazano IS interakcji pomiędzy skutecznością OC-01 a analizowanymi czynnikami wyjściowymi, w tym wiekiem, płcią, nasileniem zespołu suchego oka w momencie włączenia do badania (EDS <40 vs. ≥ 40 , EDS <60 vs. ≥ 60 (ciężka postać DED)) oraz wyjściową wartością testu Schirmera, co wskazuje na spójność efektu terapeutycznego w ocenianych podgrupach. Niemniej, porównania między poziomami ciężkości DED nie stanowiły odrębnie stratyfikowanego elementu randomizacji, co ogranicza możliwość wyciągania jednoznacznych wniosków dotyczących różnic w efekcie leczenia pomiędzy tymi kategoriami.

W ramach pośredniego porównania przeprowadzonego metodą MAIC wykazano, że stosowanie warenikliny (OC-01) wiązało się z IS wyższym wzrostem wydzielania filmu łzowego w porównaniu do lifitegrastu zarówno we wczesnym jak i późniejszym punkcie czasowym analizy (2 tygodnie; 4 tygodnie OC-01 vs. 6 tygodni lifitegrast) w odniesieniu do populacji badania OPUS-1 oraz OPUS-2. Redukcja nasilenia objawów suchości oka była IS wyższa dla OC-01 po 2 i 4 tyg. w porównaniu do 2 i 6 tyg. leczenia lifitegrastem w analizie OPUS-1, natomiast w analizie OPUS-2 IS przewagę dla OC-01 wykazano jedynie w późniejszym punkcie czasowym (4 tygodnie dla OC-01 vs. 6 tygodni dla lifitegrastu).

W ramach pośredniego porównania Visco 2022 przeprowadzonego metodą MAIC odnotowano IS wzrost wydzielania filmu łzowego oraz wyższy odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą (≥ 10 mm w teście Schirmera) w grupie OC-01 w porównaniu z cyklosporyną A.

Bezpieczeństwo

W badaniach randomizowanych oraz w raporcie rejestracyjnym FDA nie wykazano istotnych różnic w częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń okulistycznych pomiędzy donosowym aerozolem z warenikliną (OC-01) a placebo; korzyści ze stosowania leku uznano za przewyższające potencjalne ryzyko, a obserwowane działania niepożądane miały w większości łagodny i przemijający charakter (Bashrahil 2023; Ballesteros-Sanchez

2024; FDA 2021). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy ze strony nosa i gardła (kichanie, kaszel, podrażnienie gardła), które rzadko prowadziły do przerwania leczenia (Hauswirth 2023; FDA 2021).⁹

W badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) opartych na analizie zgłoszeń z bazy FAERS zidentyfikowano potencjalne nowe sygnały bezpieczeństwa, obejmujące zdarzenia ze strony narządu wzroku oraz objawy ogólnoustrojowe i ze strony ośrodkowego układu nerwowego (niewyraźne/zamglone widzenie, podrażnienie oka, ból oka, przekrwienie spojówek, światłowstręt, obrzęk oka; ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, nietypowe sny), przy czym ze względu na obserwacyjny charakter danych nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego (He 2025; Lakhani 2025).

Ograniczenia analizy:

- Dostępne dowody kliniczne dotyczące donosowej warenikliny (OC-01) pochodzą głównie z trzech badań randomizowanych (ONSET-1, ONSET-2, MYSTIC) i obejmują krótki okres obserwacji (4–12 tygodni), co ogranicza możliwość oceny długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii.
- W żadnym z uwzględnionych przeglądów systematycznych ani analiz pośrednich nie wyodrębniono wyników dla pacjentów z ciężką postacią zespołu suchego oka oporną na wcześniejsze leczenie. Dostępne dane odnoszą się do ogólnej populacji badań RCT (umiarkowana–ciężka DED), bez analizy skuteczności w populacji odpornej terapeutycznie.
- Brak jest bezpośrednich badań porównawczych (head-to-head) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo OC-01 względem cyklosporyny lub lifitegrastu; dostępne porównania pośrednie (MAIC) obciążone są ryzykiem resztkowego biasu i ograniczoną porównywalnością populacji oraz punktów końcowych.
- Analizy skuteczności w podgrupach według ciężkości DED (np. EDS <40 vs ≥40; <60 vs ≥60) miały charakter eksploracyjny (post-hoc) i nie stanowiły elementu randomizacji ani stratyfikacji, co ogranicza możliwość jednoznacznego wnioskowania o różnicach w efekcie leczenia pomiędzy kategoriami ciężkości. Ponadto, dostępne publikacje nie dostarczają szczegółowych informacji dotyczących wcześniejszego przebiegu choroby, czasu jej trwania ani stosowanych wcześniej terapii, co ogranicza możliwość pełnego odniesienia uzyskanych wyników do indywidualnej sytuacji klinicznej rozpatrywanego w ramach niniejszej analizy przypadku pacjenta.

Zgodnie z opinią ankietowanego eksperta, Prof. Anny Machalińskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie okulistyki: *do grup pacjentów, u których skuteczność ocenianej technologii może być ograniczona, należą: chorzy z zespołem suchego oka o dominującej postaci niedoboru lipidowej składowej filmu łzowego (...). Korzyści odnoszą chorzy z dominującym niedoborem wodnej składowej filmu łzowego.*

Dodatkowo, zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Marka Tadeusza Rękaśa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, do grup pacjentów, którzy mogą nie odnieść korzyści ze stosowania ocenianej technologii, należą: *chorzy, u których zespół suchego oka nie wiąże się wyłącznie z neurogennym zmniejszeniem wydzielania łez.*

Mechanizm działania OC-01 polega na stymulacji wydzielania wodnej składowej filmu łzowego. W badaniach klinicznych kwalifikowano pacjentów z obniżonym wydzielaniem łez, jednak nie wyodrębniano podgrup z dominującą postacią lipidową ani z zaawansowanym zanikiem gruczołów Meiboma. W analizowanym przypadku, w którym odnotowano niedobór warstwy lipidowej, przewidywana skuteczność kliniczna terapii może być ograniczona.

⁹ W badaniu Hauswirth 2023, wykazano, że Najczęstszymi przyczynami przerwania terapii były łagodne działania niepożądane (2,9%), utrata kontaktu z pacjentem (1,5%) oraz wycofanie zgody (1,5%).

Zgodnie z raportem rejestracyjnym FDA, mimo że kichanie występowało u >80% pacjentów, jedynie 1 pacjent w grupie otrzymującej wyższą dawkę (1,2 mg/mL) przerwał udział w badaniu z tego powodu, a liczba przerwania leczenia była niższa dla dawki 0,6 mg/mL uznanej za docelową dawkę terapeutyczną (FDA 2021).

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

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że do daty przekazania zlecenia do AOTMiT wpłynął 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Tyrvaya, przy czym nie przekazano szczegółowych informacji dotyczących m.in. liczby opakowań.

Ponadto, zgodnie ze zleceniem, w latach 2024 oraz 2025 żaden produkt leczniczy nie został sprowadzony z zagranicy w trybie importu docelowego oraz zrefundowany we wskazaniu zespół suchego oka.

Szczegółowe informacje na ceny produktu Tyrvaya przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Koszt opakowania Tyrvaya

Nazwa	Opakowanie	CHB* [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Tyrvaya (varenicline solution, aerozol)	0,03 mg; 2x4,2 ml (2 butelki po 4,2 ml)	6 000	6 137,85	ryczałt	3,20	6 134,65
Źródło	Ministerstwo Zdrowia (Cena pochodzi z hurtowni Komtur z dnia 29 sierpnia 2025 r.)		Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6		Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową oraz vat (pismo znak PLD.45340.1738.2025.1.AD z dnia 01.09.2025 r.)

W celu oszacowania wpływu wydania pozytywnej decyzji na refundację ocenianego produktu leczniczego w ramach importu docelowego przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet płatnika publicznego.

Podstawowe założenia analizy:

- Koszt produktu leczniczego Tyrvaya oszacowano na podstawie ceny przekazanej w zleceniu MZ.
- Zgodnie z Ulotką Tyrvaya przyjęto, że standardowa dawka warenikliny wynosi 0,05 ml (0,03 mg) do każdego nozdrza dwa razy dziennie, w odstępie około 12 godzin.
- Przyjęto cztery scenariusze w zależności czasu trwania leczenia oraz liczebności populacji:
 - Koszt na jednego pacjenta z czasem trwania leczenia wynoszącym 31 dni, zgodnie z informacją przedstawioną w Ulotce Tyrvaya – u większości pacjentów leczenie trwało 31 dni.
 - Koszt na jednego pacjenta z czasem trwania leczenia wynoszącym 105 dni, zgodnie z informacją przedstawioną w Ulotce Tyrvaya – maksymalny czas leczenia wyniósł 105 dni.
 - Koszt na 5 000 pacjentów w oparciu o opinię eksperta klinicznego z czasem trwania leczenia wynoszącym 31 dni.
 - Koszt na 10 000 pacjentów w oparciu o opinię eksperta klinicznego z czasem trwania leczenia wynoszącym 105 dni.
- W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszt leku. Nie uwzględniono kosztów związanych z możliwym leczeniem działań niepożądanych etc.

Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Oszacowanie kosztów leku Tyrvaya

Scenariusz	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia [dni]	Oszacowanie kosztów w horyzoncie rocznym	
			Liczba opakowań zbiorczych	Całkowity koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Scenariusz 1	1	31	1	6 134,65
Scenariusz 2	1	105	3	18 403,95

Scenariusz	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia [dni]	Oszacowanie kosztów w horyzoncie rocznym	
			Liczba opakowań zbiorczych	Całkowity koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Scenariusz 3	5 000	31	5 000	30 673 250,00
Scenariusz 4	10 000	105	30 000	184 039 500,00

Przyjmując założenia opisane w niniejszym rozdziale oszacowano, że pozytywna decyzja refundacyjna dla importu docelowego produktu leczniczego Tyrvaya będzie wiązała się z wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi w skali roku:

- Od 6,13 tys. PLN do 18,40 tys. PLN w przypadku 1 pacjenta,
- Od 30,67 mln PLN do 184,04 mln PLN w przypadku populacji wynoszącej 5 000–10 000 pacjentów.

Przedstawione obliczenia cechują się ograniczeniami:

- zgodnie z opinią eksperta klinicznego brak jest jednoznacznych danych pozwalających określić średni czas stosowania leku w warunkach rzeczywistych, w obliczeniach wykorzystano dane z badań klinicznych przedstawione w ulotce Tyrvaya.
- w oszacowaniach wykorzystano opinię eksperta klinicznego, wskazana liczebność jest oparta na dostępnych danych epidemiologicznych oraz analizie kaskadowej. Należy przy tym zaznaczyć, że procedura importu docelowego będzie prowadziła do potencjalnego ograniczenia liczebności pacjentów leczonych produktem leczniczym Tyrvaya.

7. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 01.09.2025 r., znak PLD.45340.1738.2025.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 01.09.2025 r., korekta wskazania: pismo znak PLD.45340.1738.2025.3.AD z dnia 11.02.2026 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Tyrvaya (wareniklina), aerozol, 0,03 mg; 2x4,2 ml,

we wskazaniu (po korekcie): oporna na leczenie ciężka postać zespołu suchego oka.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia informacji, w dniu 23.01.2026 r. Ministerstwo Zdrowia drogą mailową doprecyzowało wskazanie o informację, iż lek miałby być stosowany w ciężkiej postaci zespołu suchego oka (niedobór warstwy lipidowej, zanik gruczołów Meiboma) opornego na inne leczenie (cyklosporyna, sztuczne łzy z surowicy, przewlekła sterydoterapia, implantacja zatyczek kanalików łzowych).

Zespół suchego oka jest wieloczynnikową chorobą powierzchni oka charakteryzującą się utratą homeostazy filmu łzowego z towarzyszącymi objawami ocznymi, w etiologii, której istotną rolę odgrywają takie czynniki, jak niestabilność i hiperosmolarność filmu łzowego, stan zapalny i uszkodzenie struktur powierzchni oka oraz nieprawidłowości neurosensoryczne.

Zespół suchego oka klasyfikuje się na postać związaną z niedoborem warstwy wodnej łez (ang. aqueous deficient dry eye, ADDE), wynikającą z zaburzeń czynności gruczołów łzowych, obejmującą podtyp związany z zespołem Sjögrena oraz niezwiązany z chorobą ogólnoustrojową, postać związaną z nadmiernym parowaniem łez (ang. evaporative dry eye, EDE), która jest najczęstsza i wiąże się głównie z dysfunkcją gruczołów Meiboma, zaburzeniami mrugania oraz niestabilnością filmu łzowego, oraz postać mieszaną; dane epidemiologiczne wskazują, że w populacji dominuje EDE, a identyfikacja podtypu suchego oka ma kluczowe znaczenie dla ukierunkowania postępowania terapeutycznego.

Ciężki zespół suchego oka charakteryzuje się stałym lub częstym dyskomfortem oczu, przewlekłymi dolegliwościami wzrokowymi oraz znacznym ograniczeniem codziennych aktywności. Klinicznie obserwuje się istotną hiperemię spojówki, centralne barwienie rogówki, rogówkowe zapalenie nitkowate, skupiska śluzu oraz zmiany obejmujące powieki i gruczoły Meiboma.

Źródło: PTO 2019, TFOS II DEWS

Wytyczne kliniczne

Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono najnowsze dokumenty towarzystw okulistycznych opublikowane od 2021 roku (wareniklina została dopuszczona przez FDA w październiku 2021 r.), w tym raport TFOS DEWS III 2025, amerykańskie wytyczne AAO 2023 oraz zaktualizowane polskie zalecenia PTO z 2019 r. W polskich wytycznych PTO z 2017 i 2019 r. nie uwzględniono terapii warenikliną, ponieważ powstały przed dopuszczeniem leku.

W wytycznych TFOS DEWS III 2025 wymieniono szeroki zakres strategii terapeutycznych dostosowanych do przyczyn choroby, obejmujących rewitalizację filmu łzowego, jego stymulację oraz leczenie dysfunkcji gruczołów Meiboma. Wytyczne nie precyzują jednak konkretnych postaci klinicznych, w których stosować wereniklinę, ani nie podają wskazań opartych na testach diagnostycznych. W wytycznych omówiono neuromodulacyjne i farmakologiczne metody stymulacji filmu łzowego, ale nie wskazano werenikliny jako preferowanej terapii dla konkretnego podtypu, np. niedoboru warstwy lipidowej filmu łzowego.

Amerykańskie wytyczne AAO 2023 uwzględniają donosowy spray z werenikliną jako jedną z terapii leczenia zespołu suchego oka. W schemacie krokowym leczenia wereniklina została umieszczona w etapie 2 (w grupie leków stosowanych w leczeniu choroby suchego oka), obok leków zatwierdzonych przez FDA, takich jak cyklosporyna, lifitegrast czy perfluoroheksyloctan. Wytyczne nie określają jednak szczegółowych kryteriów stosowania werenikliny ani wskazań klinicznych opartych na rodzaju choroby czy wynikach testów. Decyzja o jej włączeniu pozostaje indywidualna i zależy od nasilenia zespołu suchego oka.

Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano dwie opinie od Prof. dr hab. n. med. Marka Tadeusza Rękasa Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki oraz od Prof. dr hab. n. med. Anny Machalińskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie okulistyki

Prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas wskazał, że w Polsce choroba dotyczy około 6 mln osób, a rocznie rozpoznaje się około 500 tys. nowych przypadków. Natomiast oszacowania eksperta prof. dr hab. n. med. Anna Machalińskiej wskazują, że w Polsce na zespół suchego oka choruje około 3,7–6,7 mln osób, co odpowiada 10–18% populacji. Liczba nowych zachorowań wynosi około 205–325 tys. przypadków rocznie.

W odpowiedziach na pytania dotyczące problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia zespołu suchego oka prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska podała, *krótkotrwały efekt większości preparatów sztucznych łez, wymagający częstego stosowania, konieczność długotrwałego stosowania bez możliwości trwałego wyleczenia choroby, ograniczona tolerancja niektórych leków miejscowych (pieczenie, dyskomfort po zakropieniu) oraz ograniczenia bezpieczeństwa w przypadku miejscowych glikokortykosteroidów, które mogą być stosowane jedynie krótkotrwale*. Natomiast prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas wśród problemów wskazał: *koszt, konieczność przewlekłego stosowania, nietolerancja kropli do oczu, nietolerancja konserwantów, utrudniona aplikacja preparatu (np w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów), konserwanty w preparatach mogą dodatkowo zaostrzać objawy zespołu suchego oka*

W odniesieniu do rozwiązań systemowych prof. Machalińska wskazała na potrzebę ujednolicenia ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej zespołu suchego oka, z uwzględnieniem fenotypów choroby oraz stopniowania leczenia, a także na konieczność poprawy dostępu do ambulatoryjnej opieki okulistycznej i edukacji pacjentów w zakresie przewlekłego charakteru choroby.

Odnosząc się do potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii, prof. Machalińska zwróciła uwagę na ryzyko stosowania leku u pacjentów, u których dominującym problemem jest postać niedoboru lipidowej składowej filmu łzowego zespołu suchego oka, co może ograniczać oczekiwany efekt kliniczny.

W prof. Rękas do grupy pacjentów, **którzy nie skorzystają** z ocenianej technologii są chorzy, u których zespół suchego oka nie wiąże się wyłącznie z neurogennym zmniejszeniem wydzielania łez.

Prof. Rękas wskazał, że *można się liczyć z nadużywaniem preparatu ze względu na trudności w określeniu wskazań. Ograniczyć można byłoby stosowanie w ramach refundacji u pacjentów z testem Schirmera ≤ 2 mm*.

Na dodatkowe pytanie dotyczące oszacowania liczebności pacjentów z ciężką, oporną na leczenie postacią zespołu suchego oka, którzy mogliby kwalifikować się do terapii produktem leczniczym Tyrvaya, prof. Machalińska przedstawiła szacunki oparte na dostępnych danych epidemiologicznych oraz analizie kaskadowej, polegającej na stopniowym zawężaniu populacji od ogółu chorych z ZSO do wąskiej grupy pacjentów spełniających wszystkie restrykcyjne kryteria kliniczne. Wg eksperta (...) *liczbę pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia produktem Tyrvaya w warunkach polskich można oszacować na kilka tysięcy osób rocznie*.

Wskazanie dowodów naukowych

Do analizy włączono badania wtórne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo donosowego aerozolu z warenikliną (OC-01) w porównaniu z placebo. Uwzględniono przegląd systematyczny z metaanalizą Bashrahil 2023, przegląd systematyczny z syntezą wyników bez metaanalizy (SWiM) Ballesteros-Sanchez 2024 oraz przegląd systematyczny Tong 2025, które opierały się na trzech badaniach RCT: ONSET-1, ONSET-2 i MYSTIC.

Badania ONSET-1, ONSET-2 i MYSTIC obejmowały łącznie 1063 dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią zespołu suchego oka, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy stosowali lub odczuwali potrzebę stosowania sztucznych łez. Do badań kwalifikowano chorych z obniżonym podstawowym wydzielaniem łez (≤ 10 mm w teście Schirmera) przy zachowanej odpowiedzi na stymulację donosową oraz obecnością zmian na powierzchni rogówki. Publikacje nie dostarczają szczegółowych informacji dotyczących wcześniejszego leczenia ani czasu trwania choroby.

Do oceny względnej skuteczności OC-01 względem aktywnych terapii uwzględniono pośrednie porównania metodą MAIC (White 2023 – lifitegrast; Visco 2022 – cyklosporyna A).

Ocena bezpieczeństwa została uzupełniona o zbiorczą analizę post-hoc danych z badań RCT (Hauswirth 2023), a także o dane z dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego TYRVAYA (ulotka, raport FDA 2021) oraz badania rzeczywistej praktyki klinicznej oparte na analizie zgłoszeń z bazy FAERS (He 2025; Lakhani 2025).

Skuteczność

Zgodnie z wynikami metaanalizy Bashrahil 2023, stosowanie OC-01 wiązało się z IS wzrostem wydzielania filmu łzowego w porównaniu z placebo. Nie odnotowano IS różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy stosowanymi dawkami warenikliny (0,03 mg vs. 0,06 mg).

W przypadku przeglądu systematycznego z syntezą wyników SWiM Ballesteros-Sanches 2024, stosowanie OC-01 wiązało się z większym wydzielaniem łez, zmniejszeniem objawów suchości oka oraz redukcją nasilenia

barwienia rogówki w porównaniu z placebo, zgodnie z wynikami większości badań włączonych do przeglądu. Poprawa była zbliżona dla obu stosowanych dawek (0,03 mg/mL i 0,06 mg/mL).

W przeglądzie systematycznym Tong 2025, w którym przedstawiono wyniki m.in. badań RCT: ONSET-1, ONSET-2 oraz MYSTIC wskazano, że stosowanie OC-01 wiązało się z IS większym wydzielaniem filmu łzowego mierzonego testem Schirmera w porównaniu z placebo po 4 (ONSET-1 oraz ONSET-2) i 12 tygodniach (MYSTIC) leczenia dla obu dawek (0,03 mg i 0,06 mg). W badaniu MYSTIC wykazano ponadto IS wyższy odsetek pacjentów z poprawą ≥ 10 mm w STS w grupie otrzymującej OC-01 w dawce 0,06 mg/ml w porównaniu z placebo. Redukcję nasilenia objawów suchości oka w porównaniu z placebo potwierdzono w badaniach ONSET-1 i ONSET-2. Analizy post-hoc badań RCT wykazały IS różnice w ilości wytwarzanego filmu łzowego pomiędzy OC-01 a placebo w 4 tyg. leczenia. Nie obserwowano IS różnic w zakresie skuteczności pomiędzy analizowanymi podgrupami pacjentów (m.in. według wieku, płci, nasilenia zespołu suchego oka w momencie włączenia do badania oraz wartości wyjściowej testu Schirmera).

W ramach pośredniego porównania przeprowadzonego metodą MAIC wykazano, że stosowanie OC-01 wiązało się z IS wyższym wzrostem wydzielania filmu łzowego w porównaniu do lifitegrastu zarówno we wczesnym jak i późniejszym punkcie czasowym analizy (2 tygodnie; 4 tygodnie OC-01 vs. 6 tygodni lifitegrast) w analizie opartej na wynikach badania OPUS-1 oraz OPUS-2. Redukcja nasilenia objawów suchości oka była IS wyższa dla OC-01 po 2 i 4 tyg. vs. 2 i 6 tyg. leczenia dla lifitegrastu w analizie OPUS-1, natomiast w analizie OPUS-2 przewagę wykazano jedynie w późniejszym punkcie czasowym (4 tygodnie dla OC-01 vs. 6 tygodni dla lifitegrastu).

W ramach pośredniego porównania Visco 2022 przeprowadzonego metodą MAIC odnotowano IS wzrost wydzielania filmu łzowego oraz wyższy odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą (≥ 10 mm w teście Schirmera) w grupie OC-01 w porównaniu z cyklosporyną A.

Bezpieczeństwo

W badaniach randomizowanych oraz w raporcie rejestracyjnym FDA nie wykazano istotnych różnic w częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń okulistycznych pomiędzy donosowym aerozolem z warenikliną (OC-01) a placebo; korzyści ze stosowania leku uznano za przewyższające potencjalne ryzyko, a obserwowane działania niepożądane miały w większości łagodny i przemijający charakter (Bashrahil 2023; Ballesteros-Sanchez 2024; FDA 2021). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy ze strony nosa i gardła (kichanie, kaszel, podrażnienie gardła), które rzadko prowadziły do przerwania leczenia (Hauswirth 2023; FDA 2021).¹⁰

W badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) opartych na analizie zgłoszeń z bazy FAERS zidentyfikowano potencjalne nowe sygnały bezpieczeństwa, obejmujące zdarzenia ze strony narządu wzroku oraz objawy ogólnoustrojowe i ze strony ośrodkowego układu nerwowego (niewyraźne/zamglone widzenie, podrażnienie oka, ból oka, przekrwienie spojówek, światłowstręt, obrzęk oka; ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, nietypowe sny), przy czym ze względu na obserwacyjny charakter danych nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego (He 2025; Lakhani 2025).

Ograniczenia analizy:

- Dostępne dowody kliniczne dotyczące donosowej warenikliny (OC-01) pochodzą głównie z trzech badań randomizowanych (ONSET-1, ONSET-2, MYSTIC) i obejmują krótki okres obserwacji (4–12 tygodni), co ogranicza możliwość oceny długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii.
- W żadnym z uwzględnionych przeglądów systematycznych ani analiz pośrednich nie wyodrębniono wyników dla pacjentów z ciężką postacią zespołu suchego oka oporną na wcześniejsze leczenie. Dostępne dane odnoszą się do ogólnej populacji badań RCT (umiarkowana–ciężka postać DED), bez analizy skuteczności w populacji odpornej terapeutycznie
- Brak jest bezpośrednich badań porównawczych (head-to-head) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo OC-01 względem cyklosporyny lub lifitegrastu; dostępne porównania pośrednie (MAIC) obciążone są ryzykiem resztkowego biasu i ograniczoną porównywalnością populacji oraz punktów końcowych.

¹⁰ W badaniu Hauswirth 2023, wykazano, że Najczęstszymi przyczynami przerwania terapii były łagodne działania niepożądane (2,9%), utrata kontaktu z pacjentem (1,5%) oraz wycofanie zgody (1,5%).

Zgodnie z raportem rejestracyjnym FDA, mimo że kichanie występowało u >80% pacjentów, jedynie 1 pacjent w grupie otrzymującej wyższą dawkę (1,2 mg/mL) przerwał udział w badaniu z tego powodu, a liczba przerwień leczenia była niższa dla dawki 0,6 mg/mL uznanej za docelową dawkę terapeutyczną (FDA 2021).

- Analizy skuteczności w podgrupach według ciężkości DED (np. EDS <40 vs ≥40; <60 vs ≥60) miały charakter eksploracyjny (post-hoc) i nie stanowiły elementu randomizacji ani stratyfikacji, co ogranicza możliwość jednoznacznego wnioskowania o różnicach w efekcie leczenia pomiędzy kategoriami ciężkości. Ponadto, dostępne publikacje nie dostarczają szczegółowych informacji dotyczących wcześniejszego przebiegu choroby, czasu jej trwania ani stosowanych wcześniej terapii, co ogranicza możliwość pełnego odniesienia uzyskanych wyników do indywidualnej sytuacji klinicznej rozpatrywanego w ramach niniejszej analizy przypadku pacjenta.

Zgodnie z opinią ankietowanego eksperta, Prof. Anny Machalińskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie okulistyki: *do grup pacjentów, u których skuteczność ocenianej technologii może być ograniczona, należą: chorzy z zespołem suchego oka o dominującej postaci niedoboru lipidowej składowej filmu łzowego (...). Korzyści odnoszą chorzy z dominującym niedoborem wodnej składowej filmu łzowego.*

Dodatkowo, zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Marka Tadeusza Ręasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, do grup pacjentów, którzy mogą nie odnieść korzyści ze stosowania ocenianej technologii, należą: *chorzy, u których zespół suchego oka nie wiąże się wyłącznie z neurogennym zmniejszeniem wydzielania łez.*

Mechanizm działania OC-01 polega na stymulacji wydzielania wodnej składowej filmu łzowego. W badaniach klinicznych kwalifikowano pacjentów z obniżonym wydzielaniem łez, jednak nie wyodrębniano podgrup z dominującą postacią lipidową ani z zaawansowanym zanikiem gruczołów Meiboma. W analizowanym przypadku, w którym odnotowano niedobór warstwy lipidowej, przewidywana skuteczność kliniczna terapii może być ograniczona.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że do daty przekazania zlecenia do AOTMiT wpłynął 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Tyrvaya, przy czym nie przekazano szczegółowych informacji dotyczących m.in. liczby opakowań.

Ponadto, zgodnie ze zleceniem, w latach 2024 oraz 2025 żaden produkt leczniczy nie został sprowadzony z zagranicy w trybie importu docelowego oraz zrefundowany we wskazaniu zespół suchego oka.

Zgodnie z oszacowaniami pozytywna decyzja refundacyjna dla importu docelowego produktu leczniczego Tyrvaya będzie wiązała się z wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi w skali roku:

- Od 6,13 tys. PLN do 18,40 tys. PLN w przypadku 1 pacjenta,
- Od 30,67 mln PLN do 184,04 mln PLN w przypadku populacji wynoszącej 5 000–10 000 pacjentów.

Przedstawione obliczenia cechują się ograniczeniami:

- zgodnie z opinią eksperta klinicznego brak jest jednoznacznych danych pozwalających określić średni czas stosowania leku w warunkach rzeczywistych, w obliczeniach wykorzystano dane z badań klinicznych przedstawione w ulotce Tyrvaya.
- w oszacowaniach liczebności populacji docelowej wykorzystano opinię eksperta klinicznego, wskazana liczebność jest oparta na dostępnych danych epidemiologicznych oraz analizie kaskadowej. Należy przy tym zaznaczyć, że procedura importu docelowego będzie prowadziła do potencjalnego ograniczenia liczebności pacjentów leczonych produktem leczniczym Tyrvaya.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Ballesteros-Sánchez 2024	Ballesteros-Sánchez, A., Borroni, D., De-Hita-Cantalejo, C., Sánchez-González, M. C., Sanchez-Gomez, S., Rocha-de-Lossada, C., & Sánchez-González, J. M. (2024). Efficacy of bilateral OC-01 (varenicline solution) nasal spray in alleviating signs and symptoms of dry eye disease: A systematic review. <i>Contact Lens and Anterior Eye</i> , 47(1), 102097.
Bashrahil 2023	Bashrahil, B., Taher, N., Alzahrani, Z., Alnabihi, A., Aldahlawi, A., Alkhathlan, M., & Alghamdi, S. (2023). The efficacy and safety of varenicline nasal spray for the management of dry eye signs: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC ophthalmology</i> , 23(1), 319.
Hauswirth 2023	Hauswirth, S. G., Kabat, A. G., Hemphill, M., Somaiya, K., Hendrix, L. H., & Gibson, A. A. (2023). Safety, adherence and discontinuation in varenicline solution nasal spray clinical trials for dry eye disease. <i>Journal of comparative effectiveness research</i> , 12(6), e220215.
He 2025	He, C. Z., Qiu, Q., Lu, S. J., Xue, F. L., Wang, W. Y., & He, Y. (2025). Post-marketing safety assessment of Tyrvaya: A real-world pharmacovigilance analysis based on the FDA Adverse Event Reporting System. <i>Medicine</i> , 104(42), e45032.
Katz 2022	Katz, J., Periman, L. M., Maiti, S., Sarnicola, E., Hemphill, M., Kabat, A. G.,... & Gibson, A. (2022). Bilateral effect of OC-01 (varenicline solution) nasal spray for treatment of signs and symptoms in individuals with mild, moderate, and severe dry eye disease. <i>Clinical Therapeutics</i> , 44(11), 1463-1470.
Lakhani 2025	Lakhani, M., Kwan, A. T., Nguyen, A. X. L., Popovic, M. M., McIntyre, R. S., & Wu, A. Y. (2025). Association of ocular adverse events with varenicline solution use: a population-based study. <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> , 24(6), 665-673.
Quiroz-Mercado 2022 (MYSTIC)	Quiroz-Mercado, H., Hernandez-Quintela, E., Chiu, K. H., Henry, E., & Nau, J. A. (2022). A phase II randomized trial to evaluate the long-term (12-week) efficacy and safety of OC-01 (varenicline solution) nasal spray for dry eye disease: The MYSTIC study. <i>The Ocular Surface</i> , 24, 15-21.
Sheppard 2023	Sheppard, J. D., O'Dell, L. E., Karpecki, P. M., Raizman, M. B., Whitley, W. O., Blemker, G.,... & Macsai, M. (2023). Does dry eye disease severity impact efficacy of varenicline solution nasal spray on sign and symptom treatment outcomes?. <i>Optometry and Vision Science</i> , 100(2), 164-169.
Tong 2025	Tong, L., Liu, Z., Şahin, A., Gümüş, K., Messmer, E. M., Benítez-del-Castillo, J. M.,... & Periman, L. M. (2025). Topical pharmacologic treatments for dry eye disease: A systematic review. <i>The Ocular Surface</i> .
Visco 2022	Visco, D. M., Hendrix, L. H., Sun, L., Tam, I., Macsai, M., & Gibson, A. A. (2022). Matching-adjusted indirect comparison of phase 3 clinical trial outcomes: OC-01 (varenicline solution) nasal spray and cyclosporine a 0.05% ophthalmic emulsion for the treatment of dry eye disease. <i>Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy</i> , 28(8), 892-902.
White 2023	White, D. E., Hendrix, L. H., Sun, L., Tam, I., Macsai, M., & Gibson, A. A. (2023). Matching-adjusted indirect comparison of phase 3 clinical trial outcomes of OC-01 (varenicline solution) nasal spray and lifitegrast 5% ophthalmic solution for the treatment of dry eye disease. <i>Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy</i> , 29(1), 69-79.
Wirta 2022a (ONSET-1)	Wirta, D., Torkildsen, G. L., Boehmer, B., Hollander, D. A., Bendert, E., Zeng, L.,... & Nau, J. (2022). ONSET-1 phase 2b randomized trial to evaluate the safety and efficacy of OC-01 (varenicline solution) nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease. <i>Cornea</i> , 41(10), 1207-1216.
Wirta 2022b (ONSET-2)	Wirta, D., Vollmer, P., Paauw, J., Chiu, K. H., Henry, E., Striffler, K.,... & Liang, E. (2022). Efficacy and safety of OC-01 (varenicline solution) nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease: the ONSET-2 phase 3 randomized trial. <i>Ophthalmology</i> , 129(4), 379-387.

Rekomendacje kliniczne

PTO 2017	Polskie Towarzystwo Okulistyczne. (2017). Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu suchego oka Warszawa: Polskie Towarzystwo Okulistyczne. https://pto.com.pl/wytyczne-pto/wytyczne-polskiego-towarzystwa-okulistycznego-dotyczace-diagnostyki-i-leczenie-zespołu-suchego-oka/
----------	---

PTO 2019	Aktualizacja wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego dotyczących diagnostyki i leczenie Zespołu Suchego Oka, Warszawa 2019, https://pto.com.pl/wp-content/uploads/2021/06/Aktualizacja-wytycznych-Polskiego-Towarzystwa-Okulistycznego-dotyczacych-diagnostyki-i-leczenie-Zespołu-Suchego-Oka.pdf
AAO 2024	Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea/External Disease Panel et al. Ophthalmology, Volume 131, Issue 4, P1 – P49, April 2024
TFOS DEWS III 2025	Jones L, Craig JP, Markoulli M, Karpecki P, Akpek EK, Basu S, Bitton E, Chen W, Dhaliwal DK, Dogru M, Gomes JAP, Koehler M, Mehta JS, Perez VL, Stapleton F, Sullivan DA, Tauber J, Tong L, Travé-Huarte S, Wolffsohn JS; TFOS Collaborator Group. TFOS DEWS III: Management and Therapy. Am J Ophthalmol. 2025 Nov;279:289-386. doi: 10.1016/j.ajo.2025.05.039. Epub 2025 Jun 2. PMID: 40467022.
Pozostałe publikacje	
Raport FDA 2021	FDA Clinical Review – NDA 213978. October 14, 2021 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213978Orig1s000SumR.pdf (dostęp: 19.01.2026 r.)
TFOS DEWS II	Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736335.
Ulotka FDA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213978s005lbl.pdf (data ostatniej aktualizacji: 02.02.2024 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Tyrvaya[tiab]	10
2	"OC-01"[tiab]	18
3	OC01[tiab]	23
4	varenicline[MeSH Terms]	1 686
5	varenicline[tiab]	2 400
6	(((((Tyrvaya[tiab]) OR ("OC-01"[tiab])) OR (OC01[tiab])) OR (varenicline[MeSH Terms])) OR (varenicline[tiab]))	2 601
7	"Dry Eye Syndromes"[MeSH Terms]	25 704
8	"Keratoconjunctivitis Sicca"[tiab]	1 620
9	"dry eye"[tiab]	13 525
10	"dry eye disease"[tiab]	5 222
11	DED[tiab]	3 528
12	(((((("Dry Eye Syndromes"[MeSH Terms]) OR ("Keratoconjunctivitis Sicca"[tiab])) OR ("dry eye"[tiab])) OR ("dry eye disease"[tiab])) OR (DED[tiab]))	32 847
13	(((((Tyrvaya[tiab]) OR ("OC-01"[tiab])) OR (OC01[tiab])) OR (varenicline[MeSH Terms])) OR (varenicline[tiab])) AND ((((((("Dry Eye Syndromes"[MeSH Terms]) OR ("Keratoconjunctivitis Sicca"[tiab])) OR ("dry eye"[tiab])) OR ("dry eye disease"[tiab])) OR (DED[tiab]))	39

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Tyrvaya):ti,ab,kw	0
#2	(OC-01):ti,ab,kw	30
#3	(OC01):ti,ab,kw	1
#4	(varenicline):ti,ab,kw	1291
#5	#1 or #2 or #3 or #4	1292
#6	("dry eye"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4487
#7	("dry eye disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1278
#8	("keratoconjunctivitis sicca"):ti,ab,kw	842
#9	(DED):ti,ab,kw	628
#10	#6 or #7 or #8 or #9	4607
#11	#5 and #10	34