

## NOTA 83

### Prescrizione a carico del SSN dei farmaci per il trattamento topico della xeroftalmia (sindrome dell'occhio secco-DED) nella malattia di Sjögren

Farmaci inclusi nella nota AIFA	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:
Sostituti lacrimali a base di carbomer o carbopol (Siccafluid®)  Confezioni: Gel oftalmico 30 monodosi 0,5 mg-2,5 mg/g	trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (sindrome secca su base autoimmune)
Ciclosporina A (Ikervis®)  Confezioni: Collirio 30 contenitori monodose 1 mg/ml	trattamento della cheratite grave in pazienti adulti, affetti da malattia di Sjögren, con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali

#### BACKGROUND

La Sindrome di Sjögren (SS) è una malattia cronica autoimmune ad eziologia sconosciuta la cui presentazione principale e più comunemente descritta è la secchezza delle mucose superficiali (sindrome secca). Poiché attualmente non sono disponibili terapie curative, la terapia della SS è solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza delle secrezioni esocrine.

In considerazione del decorso cronico della Sjögren, le Linee Guida [1-3] raccomandano l'uso di terapie topiche che presentano effetti collaterali minimi o reversibili. Queste terapie dovrebbero essere iniziate immediatamente dopo la diagnosi della disfunzione ghiandolare.

I pazienti affetti da insufficienza delle secrezioni esocrine a livello oculare (xeroftalmia o sindrome dell'occhio secco-DED) presentano un'osmolarità lacrimale elevata che provoca alterazioni della superficie sia corneale che congiuntivale poiché il film lacrimale iperosmotico ha un effetto pro-infiammatorio. L'approccio terapeutico alla correzione della secchezza oculare prevede l'utilizzo, in prima linea, di sostituti lacrimali in forma di collirio, gel o unguento, i cui componenti principali sono agenti lubrificanti a base polimerica o addensanti che hanno lo scopo di aggiungere volume ai condotti lacrimali, aumentare il tempo di permanenza delle lacrime artificiali sulla superficie oculare e ridurre l'attrito tra palpebra e bulbo oculare [4].

Gli studi a sostegno dell'utilizzo dei sostituti lacrimali nella sindrome dell'occhio secco hanno evidenziato miglioramenti degli esiti oculari soggettivi e oggettivi, ma nell'ampia varietà di sostituti lacrimali disponibili, nessuno dei prodotti studiati ha

dimostrato una chiara superiorità rispetto alle alternative [6]; anche una revisione Cochrane sui farmaci per la sindrome dell'occhio secco (DED) ha dimostrato che pur nell'inconsistenza e variabilità degli studi disponibili, questi prodotti sono sicuri ed efficaci [7].

Per i pazienti che necessitano di più di quattro-sei somministrazioni giornaliere le linee guida raccomandano l'utilizzo di formulazioni prive di conservanti in quanto l'utilizzo di colliri con benzalconio cloruro o con acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) potrebbe risultare lesivo dell'epitelio oculare o citotossico; inoltre per il controllo notturno dei sintomi o nei pazienti che richiedono frequenti applicazioni è consigliata l'applicazione di formulazioni più dense/viscose, come gel o unguenti, che presentano un tempo di permanenza sulla superficie oculare più lungo rispetto alle soluzioni. Tuttavia, queste formulazioni possono provocare offuscamento della vista e devono essere accuratamente rimosse al mattino per evitare il rischio di blefariti.

Tra le numerose formulazioni disponibili, i preparati a base del polimero carbomer (o carbopol) hanno dimostrato una certa efficacia nel trattamento della xeroftalmia in una popolazione mista comprendente anche pazienti con DED da Sindrome di Sjögren [8,9]. Il carbomer è una resina polimerica solubile in acqua che garantisce una permanenza più prolungata sulla superficie oculare; attualmente è presente sul mercato, in formulazione di gel oftalmico anche priva di conservanti ed è raccomandato dalle Linee Guida della *British Society for Rheumatology* per la DED secondaria a Sindrome di Sjögren di livello "mild" [1].

Nel caso in cui i sostituti lacrimali non siano sufficientemente efficaci nel trattamento della xeroftalmia, le Linee Guida [1-3] raccomandano il trattamento locale con collirio a base di ciclosporina. La ciclosporina (nota anche come ciclosporina A) è un polipeptide ciclico con attività immunomodulatoria e proprietà immunosoppressive. Nei pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco, dopo somministrazione oculare, la ciclosporina viene passivamente assorbita dagli infiltrati di linfociti T presenti nella cornea e nella congiuntiva, inattivando la calcineurina fosfatasi. L'inattivazione della calcineurina fosfatasi indotta dalla ciclosporina blocca il rilascio di citochine pro-infiammatorie come IL-2 con conseguente effetto antinfiammatorio.

Negli studi registrativi, nella sottopopolazione di pazienti con DED grave affetti da Sindrome di Sjögren [10-14], l'impatto del trattamento della ciclosporina sui segni infiammatori (punteggio *clinical frailty scale* – CFS) è stato migliore rispetto alla popolazione totale in studio, rappresentata da pazienti affetti da DED, con un tasso di risposta alla CFS dopo sei mesi del 53,8% rispetto al 29,4% del gruppo di controllo rappresentato dal veicolo del collirio. Questa differenza può essere considerata oltre che statisticamente significativa (Odds Ratio: 2,80 [da 1,12 a 7,01],  $p=0,026$ ) anche clinicamente rilevante. Inoltre, l'effetto della ciclosporina è attribuibile sia

alle risposte precoci (entro tre mesi) che a quelle tardive (che si verificano tra tre e sei mesi). L'efficacia è stata confermata dagli studi di estensione che hanno mostrato assenza di recidive a 24 mesi nella maggior parte dei pazienti trattati. Nel complesso, i dati clinici disponibili dimostrano un effetto clinicamente rilevante della ciclosporina nella xeroftalmia della malattia di Sjögren, in quanto consente di tenere sotto controllo il processo infiammatorio e di prevenire la progressione della malattia.

### Bibliografia

1. Price E.J. et al., The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology* 2017; 56: e24-e48.
2. Ramos-Casals M., On behalf of the EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group, et al., EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79: 3-18.
3. Vivino F.B. et al., New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 ;42(3):531-51. [doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.010](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.010).
4. Foulks G. N. et al., Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease 2015; 13: 118-32. [doi: 10.1016/j.jtos.2014.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.12.001).
5. Vivino F.B. et al., New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 ;42(3):531-51. [doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.010](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.010).
6. Pilar B. Z. et al., Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2019 Oct 28;5(2): e001064. [doi: 10.1136/rmdopen-2019-001064](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001064).
7. Pucker A.D. et al., Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009729. [doi: 10.1002/14651858.CD009729](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009729).
8. Sullivan L.J. et al., Efficacy and Safety of 0.3% Carbomer Gel Compared to Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104: 1402-8.
9. Bron A.J. et al., Comparison of the efficacy and safety of two eye gels in the treatment of dry eyes Lacrinorm and Viscotears. *Royal College of Ophthalmologist* 1998; 12: 839-47.
10. EMA. Ikervis Ciclosporina. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ikervis>.
11. Leonardi, A. et al., Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: 287-96.
12. Baudouin, C. et al., One-Year Efficacy and Safety of 0.1% Cyclosporine A Cationic Emulsion in the Treatment of Severe Dry Eye Disease. *Eur J Ophthalmol* 2017; 27: 678-85.
13. Labetoulle M. et al., Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease: A Nonrandomized, Open-label Extension of the SANSIKA Study. *Clin Ther*, 2018; 40: 1894-1906.
14. Pisella, P.J. et al., Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program. *Clin Ophthalmol*, 2018. 12: 289-299.