

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ciclosporina (Verkazia®) en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal (QCV) grave

IPT, 39/2021. V1

Fecha de publicación: 06 de agosto de 2021<sup>1</sup>

La queratoconjuntivitis vernal (QCV) es un trastorno alérgico que causa inflamación y remodelación tisular en la superficie del ojo. Es una condición crónicamente debilitante que en algunos casos puede llegar a ocasionar úlceras corneales y ceguera (5% de los casos) a consecuencia de los daños en la córnea. Los síntomas y signos incluyen ardor, prurito, sensación de cuerpo extraño, dolor, lagrimeo, secreciones conjuntivales mucosas, fotosensibilidad e hiperemia conjuntival, siendo los más característicos la formación de nódulos en la conjuntiva y/o las reacciones papilares (papilas gigantes), así como la queratitis (úlceras en escudo). A pesar de que no existe consenso respecto a la definición de la gravedad de la QCV, esta suele definirse de acuerdo con la presencia de síntomas y signos de la superficie ocular que comprometan la visión y la calidad de vida (1-6).

Se trata de una enfermedad rara con una prevalencia estimada en la Unión Europea (UE) de aproximadamente 3,2 personas de cada 10.000 (3, 5). No se dispone de datos fiables relativos a la prevalencia de QCV en España, pero aceptando las cifras de prevalencia de la UE podría haber unos 15.000 afectados.

La QCV generalmente se manifiesta antes de los 10 años de edad y suele afectar con más frecuencia a los niños que a las niñas. Aunque suele resolverse tras la pubertad y la mayoría son leves, en algunos casos la QCV puede seguir presente en la vida adulta. Las complicaciones corneales y la queratitis se manifiestan entre el 25 y 50% de los pacientes, pudiendo algunos de los síntomas ser muy molestos y a veces incapacitantes con pérdida de visión por la alteración corneal de manera infrecuente (1-2). Se considera que los menores de 4 años no padecen QCV grave (7).

El curso de la QCV suele venir marcado por su carácter estacional, comenzando en primavera y tendiendo a remitir en otoño. No obstante, en algunos pacientes los síntomas pueden continuar durante todo el año con exacerbaciones agudas en el periodo de primavera-verano (2, 6).

En la QCV se suelen distinguir 3 fenotipos diferentes: la forma palpebral (tarsal), la límbica y la mixta. La forma palpebral se caracteriza por presentar hipertrofia papilar en la conjuntiva tarsal superior, de tamaño variable (entre 0,1 mm y papilas gigantes). Durante las exacerbaciones de QCV palpebral puede desarrollarse queratopatía puntiforme superficial que puede evolucionar hasta macro-erosiones de la córnea y úlceras en escudo que comprometan la visión. En la forma límbica la característica fundamental es la formación de nódulos, llamados nódulos de Horner-Trantas, a veces

acompañados de neovascularización superficial de la periferia corneal (*pannus*). Por último, en la QCV mixta se presentan signos tanto de la forma palpebral (papilas gigantes) como de la forma límbica (2, 4, 6).

Aunque el diagnóstico de la QCV se basa en la presencia de los síntomas y signos descritos, todavía no se han establecido criterios estandarizados para el mismo (2).

Actualmente el abordaje terapéutico de la QCV es sintomático y escalonado a fin de adecuarse a la gravedad (duración y frecuencia de los síntomas y la gravedad de la afectación corneal) de cada paciente. De forma general, el tratamiento de la QCV incluye tanto la adopción de medidas inespecíficas, tales como el uso de lágrimas artificiales, compresas frías y enjuagues salinos, como la administración tópica de fármacos. Además de antihistamínicos y corticoides, que se encuentran autorizados en la UE para el tratamiento de la QCV, en la práctica clínica suelen utilizarse también combinaciones de antihistamínicos (levocabastina, emedastina) y estabilizadores de mastocitos (cromoglicato sódico), agentes de “doble o múltiple acción” (con propiedades antihistamínicas y estabilizadoras de mastocitos; ej.: olopatadina), acetilcisteína, y antiinflamatorios no esteroideos (ketorolaco y diclofenaco), todos por vía tópica (3, 6, 8).

Aunque los corticosteroides tópicos (dexametasona) han mostrado ser eficaces en el tratamiento de exacerbaciones y casos graves de QCV, no se recomienda su uso a largo plazo debido a sus efectos adversos (cataratas, inducción y exacerbación del glaucoma, problemas en la cicatrización o mayor susceptibilidad a infecciones). Asimismo, en casos de QCV moderada a grave, se ha recurrido al uso tópico fuera de indicación de inmunomoduladores, tales como ciclosporina y tacrolimus, como alternativa al uso de corticoides o como ahorradores de corticoides (1, 6, 9, 10, 11). En esta línea, durante décadas se han venido administrando en España y en la UE diversas fórmulas magistrales consistentes en emulsiones oftálmicas de ciclosporina del 0,5% al 2% con aceite de oliva o de ricino como excipientes a pacientes individuales con QCV moderada a grave. No obstante, no se considera que sean formulaciones de tratamiento adecuadas debido a los efectos adversos (ardor) producidos en el momento de la instilación (3, 12, 13). Asimismo, está disponible el uso en situaciones especiales de los medicamentos Restasis® (ciclosporina 0,05%; no comercializado en la UE) e Ikervis® (ciclosporina 0,1%; comercializado en España), indicados para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco grave (12, 14, 15).

### CICLOSPORINA 0,1% (VERKAZIA®) (16)

Verkazia® 1 mg/ml colirio en emulsión (ciclosporina 0,1%) es un medicamento huérfano indicado para el tratamiento de la QCV grave en niños y adolescentes de 4 a 18 años. No se ha estudiado el efecto de este medicamento en pacientes mayores de 18 años.

Está disponible en envases unidos de 0,3 ml para su administración tópica oftálmica. La dosis recomendada es una gota cuatro veces al día (por la mañana, a mediodía, por la tarde y por la noche) en cada ojo afectado durante la temporada estacional de la QCV. Si los signos y síntomas de QCV persisten al final de la temporada estacional, se puede mantener el tratamiento con la dosis recomendada o reducir la dosis a una gota dos veces al día una vez alcanzado un control adecuado de los signos y síntomas. Se debe interrumpir el tratamiento una vez resueltos estos signos y síntomas y se debe reiniciar cuando reaparezcan. No se ha estudiado la eficacia y la seguridad del medicamento durante periodos superiores a 12 meses. Tras la administración debe desecharse el excedente de medicamento que quede en el envase.

La formulación lleva 0,05 mg/ml cloruro de cetalconio como excipiente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un oftalmólogo.

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de julio de 2020.

## Farmacología (16)

Toda la evidencia disponible indica que la ciclosporina actúa de manera específica y reversible sobre los linfocitos y que no reduce la hematopoyesis ni afecta a la función de las células fagocíticas.

Tras la administración ocular, la ciclosporina es absorbida pasivamente por los linfocitos T, en los que su unión a la ciclofilina A inhibe la calcineurina e impide la translocación del NF-AT, un factor de transcripción de citocinas proinflamatorias, como la IL-2 y, por lo tanto, disminuye la proliferación de los linfocitos T. La ciclosporina inhibe la liberación de histamina por los mastocitos y por los basófilos por medio de una reducción de la producción de IL-5, y puede reducir el reclutamiento de eosinófilos y sus efectos en la conjuntiva y la córnea. También se sabe que la ciclosporina aumenta la liberación de las citocinas antiinflamatorias.

## Eficacia (17)

La eficacia de Verkazia® (ciclosporina 0,1% en emulsión) en el tratamiento de la QCV grave ha sido evaluada en un estudio pivotal de fase III (VEKTIS; NVG09B113) y en un estudio de soporte fase II/III (NOVATIVE; NVG05L101). Ambos son ensayos clínicos de dos periodos, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos y controlados con vehículo (placebo), llevados a cabo en pacientes de 4 a menos de 18 años de edad con QCV activa.

Para los análisis de la eficacia de ambos estudios se consideró el *FAS* (siglas de *Full Analysis Set*, i.e., la población que excluye del análisis a los pacientes que no recibieron ninguna dosis).

El estudio NOVATIVE consistió en un estudio de búsqueda de dosis, de 4 meses de duración que pretendía comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dos dosis diferentes de ciclosporina en emulsión (0,05% y 0,1%, cuatro veces al día [QID]) frente al vehículo, siendo el objetivo principal del mismo demostrar superioridad en eficacia (efecto sobre síntomas oculares). Incluyó pacientes con QCV de moderada a grave (N=118), definida como la presentación en un mismo ojo de (a) al menos dos síntomas oculares (ardor, lagrimeo, prurito, dolor, párpados pegajosos, sensación de cuerpo extraño, secreciones mucosas y/o fotofobia) con una puntuación  $\geq 2$  en la escala semi-cuantitativa BenEzra (18), (b) dos signos de QCV evaluados mediante la lámpara de hendidura: papilas gigantes ( $\geq 1$  mm de diámetro) y queratitis superficial valorada según puntuaciones de tinción corneal con fluoresceína (TCF) de la escala modificada de Oxford (escala ordinal de 7 puntos de menor a mayor gravedad: 0, 0,5 y de 1 a 5), y (c) una puntuación  $\geq 2$  de hiperemia. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir una gota de ciclosporina 0,05% QID (n=39), una gota de ciclosporina 0,1% QID (n=39) o una gota del vehículo QID (n=40), durante las primeras 4 semanas del estudio (Periodo 1). Todos los pacientes que completaron el Periodo 1 (N=111; ciclosporina 0,05% [n=39], ciclosporina 0,1% [n=36] y vehículo [n=36]), recibieron durante los siguientes 3 meses (Periodo 2) una gota de ciclosporina 0,05% QID (n=58) o una gota de ciclosporina 0,1% QID (n=53). Durante el Periodo 2, los pacientes que habían recibido ciclosporina durante el Periodo 1 se mantuvieron en el mismo grupo de tratamiento, mientras que los pacientes que recibieron vehículo durante el Periodo 1 (n=36) fueron incluidos en los grupos de tratamiento con ciclosporina QID: 0,05% (n=19) o 0,1% (n=17).

Todos los pacientes reclutados en el estudio NOVATIVE se incluyeron en el *FAS*. La mayoría de ellos (96/118, 81,4%) eran de sexo masculino y su media de edad fue de 8,5 años (intervalo de edades: 4 - 21 años).

El estudio NOVATIVE no mostró diferencias estadísticamente significativas en la variable principal (cambio con respecto a la medida basal en la puntuación general de síntomas oculares, según la escala BenEzra, a la 4ª semana de tratamiento) para ninguno de los grupos que recibió ciclosporina (0,05% QID [p=0,245] y 0,1% QID [p=0,266]). No obstante, los resultados de un análisis *post-hoc* en

pacientes del estudio NOVATIVE que además de QCV de moderada a grave presentaban queratitis grave (TCF $\geq 4$  en la escala modificada de Oxford; N=45/118), permitieron sugerir un beneficio superior de ciclosporina 0,1% en este subgrupo de pacientes, población en la que se llevó a cabo el estudio confirmatorio VEKTIS.

El estudio VEKTIS es un estudio de 12 meses de duración cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia de dos regímenes terapéuticos (cuatro veces al día [QID] y dos veces al día [BID]) de ciclosporina 0,1% en emulsión sobre la evolución de la queratitis grave y la necesidad de medicación de rescate, comparándolas (superioridad) con el vehículo. Incluyó pacientes con QCV grave y queratitis grave (N=169) definida como: (a) la pertenencia a los grados 3 o 4 de la escala Bonini, que respectivamente representan la QCV grave o muy grave (19), (b) la pertenencia a los grados 4 o 5 de la escala modificada Oxford, que representan la queratitis grave, y (c) una puntuación global  $\geq 60$  mm utilizando una Escala Visual Analógica (EVA) de 0 a 100 mm, que considera 4 síntomas subjetivos (fotofobia, lagrimeo, prurito y secreción mucosa). Los pacientes no podían estar recibiendo otros tratamientos en el momento de la inclusión (debían hacer periodo de lavado en caso de que fuera necesario). Durante el estudio se permitían lágrimas artificiales y rescate con ciclos de corticoides.

En el estudio VEKTIS los pacientes se aleatorizaron con una relación 1:1:1 para recibir 1 gota de ciclosporina 0,1% QID (n=57) o 1 gota de ciclosporina 0,1% BID (n=55) o 1 gota del vehículo BID o QID (n=57) durante los 4 primeros meses del estudio (Periodo 1). Entre los meses 4 y 12 del estudio VEKTIS (Periodo 2), los pacientes asignados inicialmente al grupo del vehículo que completaron el Periodo 1 fueron asignados aleatoriamente a recibir uno de los dos regímenes de ciclosporina 0,1% con una relación 1:1 (QID [n=22] y BID [n=26]), mientras que los pacientes que habían recibido ciclosporina durante el Periodo 1 se mantuvieron en el mismo grupo de tratamiento.

Los 169 pacientes del estudio VEKTIS fueron reclutados en 11 países (101 pacientes en Europa), siendo finalmente incluidos en el *FAS* 168 pacientes (127 niños [75,6%; de 4 a 11 años] y 41 adolescentes [24,4%; de 12 a menos de 18 años]). La media de edad fue de 9,2 años (desviación estándar [DE]: 3,3; intervalo de edades: 4-17 años). Había más pacientes de sexo masculino (78,6%, n=132) que pacientes de sexo femenino (21,4%, n=36) y la mayoría eran de origen caucásico (70,8%, n=119).

La variable principal de eficacia del estudio VEKTIS fue la variación media en la puntuación de TCF (valoración y clasificación de la queratitis mediante la escala modificada de Oxford [escala ordinal de 7 puntos de menor a mayor gravedad: 0, 0,5 y de 1 a 5]) ajustada en función de la penalización (si se necesitaba medicación de rescate [-1, por ciclo de hasta 5 días de dexametasona 0,1% QID tópica] y/o aparición de ulceración corneal [-1]) con respecto al nivel basal y durante el Periodo 1 (media de la puntuación TCF con penalizaciones al mes 1, 2, 3 y 4).

Los objetivos secundarios fueron demostrar la superioridad de ciclosporina 0,1% QID y BID frente al vehículo tanto en seguridad y tolerabilidad, como en eficacia atendiendo a signos y síntomas de QCV no cubiertos en el objetivo principal.

El resumen de los resultados de la variable principal de eficacia del estudio VEKTIS al final del Periodo 1 (mes 4) se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Resultados de la tinción corneal con fluoresceína (TCF) ajustados mediante penalizaciones de cada grupo de tratamiento al final del Periodo 1 (mes 4) – VEKTIS (FAS)**

TCF ajustada por penalizaciones durante el periodo aleatorizado		Ciclosporina 0,1% QID (n=56)	Ciclosporina 0,1% BID (n=54)	Vehículo (n=58)
Puntuación de los pacientes de cada grupo	Media (DE)	2,06 (1,44)	1,93 (1,37)	1,34 (1,22)
	IC 95%	1,67 - 2,45	1,56 - 2,30	1,02 - 1,67
	Mediana	2,31	2,25	1,38
	Mín; Max	-1,3; 4,6	-2,0; 3,9	-1,5; 4,0
Comparación de los pacientes de los grupos de ciclosporina con el vehículo	Diferencia MMC	0,76	0,67	No procede
	IC 95% (Diferencia MMC)	0,26 - 1,27	0,16 - 1,18	No procede
	p-valor (Diferencia MMC)	0,007	0,010	No procede

*Abreviaturas:* QID: cuatro veces al día; BID: dos veces al día; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; TCF: tinción corneal con fluoresceína; MMC: media de mínimos cuadrados.

La TCF ajustada por penalizaciones se calculó en cada visita del siguiente modo: Puntuación de los pacientes en el mes X = TCF (medidas basales) – TCF (medidas en el mes X) + penalización/es por utilización de medicación de rescate y por aparición de ulceraciones corneales. Por tanto, valores más altos de la TCF ajustada por penalizaciones indican mejor estado de la enfermedad.

Las variables secundarias de eficacia del estudio VEKTIS consistieron en la evaluación de los 3 componentes de la variable principal de eficacia en cada visita mensual. La tabla 2 resume la contribución de cada variable en la magnitud del efecto del tratamiento en el Periodo 1.

**Tabla 2. Contribución de los componentes de la variable principal de eficacia en la magnitud del efecto del tratamiento en el Mes 4 - VEKTIS (FAS)**

Componentes de la variable principal		Ciclosporina 0,1% QID vs. Vehículo (n=57)	Ciclosporina 0,1% BID vs. Vehículo (n=55)
Cambio medio de las puntuaciones de TCF** con respecto a la medida basal	MMC (contribución absoluta)	0,523	0,528
	IC 95%	0,109 - 0,937	0,113 - 0,943
	p-valor ajustado*	0,014	0,014
	Contribución relativa (%)	70,3%	77,6%
Número medio de ciclos de medicación de rescate (corticoides tópicos)	MMC (contribución absoluta)	0,220	0,149
	IC 95%	0,068 - 0,372	-0,003 - 0,301
	p-valor ajustado*	0,010	0,055
	Contribución relativa (%)	29,6%	21,9%
Número medio de apariciones de ulceración corneal	MMC (contribución absoluta)	0,001	0,003
	IC 95%	-0,036 - 0,038	-0,033 - 0,040
	p-valor ajustado*	0,966	0,966
	Contribución relativa (%)	0,1%	0,5%

*Abreviaturas:* MMC: media de mínimos cuadrados; TCF: tinción corneal con fluoresceína; QID: cuatro veces al día; BID: dos veces al día; IC: intervalo de confianza.

Cambio medio de las puntuaciones de TCF con respecto a la medida basal = puntuación basal de TCF - puntuación media de TCF durante los 4 meses; Número medio de ciclos de medicación de rescate = número total de ciclos de medicación de rescate durante los 4 meses / número de visitas; Número medio de apariciones de ulceración corneal = número total de apariciones de ulceración corneal durante los 4 meses / número de visitas.

\* Procedimiento de Hochberg.

\*\* TCF no ajustada mediante penalizaciones.

Otras variables secundarias de eficacia utilizadas en el estudio VEKTIS fueron la tasa de respondedores en la TCF (en el mes 2, 3 y 4), la EVA de cuatro síntomas subjetivos (en el mes 1, 2, 3 y 4), la utilización de lágrimas artificiales (en el mes 1, 2, 3 y 4), el cuestionario de calidad de vida para niños con QCV (20) (*QUICK*, siglas de *Quality of Life in Children with Vernal Keratoconjunctivitis*) (en el mes 1, 2, 3, 4 y 12), así como la evaluación general de la eficacia a juicio del investigador (en el mes 4).

Para determinar la tasa de respondedores en la TCF se definieron respondedores aquellos pacientes: 1) con una puntuación media TCF en el mes 4 del periodo aleatorizado  $\leq 50\%$  del valor basal; 2) que no se habían retirado del estudio por una razón posiblemente debida al tratamiento; 3) que no habían sufrido ulceración corneal y 4) que no habían utilizado medicación de rescate en los últimos 3 meses del periodo aleatorizado. En el estudio VEKTIS se observó la mayor tasa de respondedores en el grupo de ciclosporina 0,1% BID (33/54, 61,1%), seguido por el grupo de ciclosporina 0,1% QID (32/56, 57,1%) y el grupo del vehículo (20/58, 34,5%). Los valores de *odds ratio* (OR) mostrados cuando se comparó con vehículo fueron de 3,49 (IC 95%: 1,58-7,71; p=0,003) para el grupo de ciclosporina 0,1% BID y de 2,58 (IC 95%: 1,21-5,53; p=0,013) para el grupo de ciclosporina 0,1% QID.

La mejoría en cuatro síntomas subjetivos (fotofobia, lagrimeo, prurito y secreción mucosa), medida mediante una EVA de 0 a 100 mm, fue mayor en el grupo de ciclosporina 0,1% QID, seguido por el grupo de ciclosporina 0,1% BID y el grupo vehículo. La diferencia en la media de mínimos cuadrados frente al vehículo fue de -19,4 mm (p<0,001) en el grupo de ciclosporina 0,1% QID y de -8,4 mm (p<0,103) en el grupo de ciclosporina 0,1% BID.

A todos los pacientes se les permitió utilizar lágrimas artificiales, hasta 4 veces al día, únicamente si sufrían un empeoramiento de los síntomas de QCV y no podían acudir a una visita para la prescripción de corticosteroides de rescate. El mayor porcentaje de pacientes que utilizó lágrimas artificiales se observó en el mes 1, con 4/56 pacientes (7,1%) en el grupo de ciclosporina 0,1% QID, 5/54 pacientes (9,3%) en el grupo de ciclosporina 0,1% BID y 11/58 pacientes (19,0%) en el grupo control.

Durante el Periodo 1 (mes 1 a 4), el grupo de ciclosporina 0,1% QID mostró una mejoría estadísticamente significativa (p<0,05) frente al vehículo en todas las visitas en los dos dominios (síntomas y actividades diarias) del cuestionario de *QUICK*, excepto para las actividades diarias en el mes 1 (p=0,108). En el grupo de ciclosporina 0,1% BID únicamente se encontraron diferencias significativas en el mes 2 (p=0,003).

En el mes 4, 42/49 pacientes (85,7%) en el grupo de ciclosporina 0,1% QID, 37/43 pacientes (86,0%) en el grupo de ciclosporina 0,1% BID y 33/48 pacientes (68,8%) en el grupo control tuvieron una evaluación positiva a juicio del investigador utilizando una escala de 4 puntos del 0 al 3. Las diferencias frente al vehículo, para ambos regímenes de dosis de ciclosporina, no fueron significativas (p=0,080).

## Seguridad (17)

La revisión de los datos de seguridad de Verkazia® se basa en las poblaciones de seguridad (SS, siglas de *Safety Set*) de los estudios NOVATIVE (NVG05L101) y VEKTIS (NVG09B113). Estas poblaciones incluyen dos cohortes: la cohorte de “doble enmascaramiento”, que incluye a todos los pacientes que participaron en el Periodo 1 (n=287; 118 pacientes del estudio NOVATIVE [primeras 4 semanas del estudio] y 169 del estudio VEKTIS [primeros 4 meses del estudio]) a fin de comparar la seguridad de Verkazia® frente al vehículo, y la cohorte de “todos los periodos” que incluye a todos los pacientes que recibieron ciclosporina (0,1% QID, 0,1% BID ó 0,05% QID) en los Periodos 1 y/o 2 (n=273; 114 pacientes del estudio NOVATIVE y 159 pacientes del estudio VEKTIS).

Además, durante todo el desarrollo clínico de Verkazia®, se identificaron dos cohortes de dosis de ciclosporina: una cohorte que incluye pacientes que recibieron ciclosporina 0,1% QID (96/287 pacientes en la cohorte de doble enmascaramiento y 135/273 en la cohorte de todos los periodos) y otra cohorte que incluye tanto a los pacientes que recibieron ciclosporina 0,05% QID como a los que recibieron ciclosporina 0,1% BID (n= 92/287 pacientes en la cohorte de doble enmascaramiento y n=138/273 en la cohorte de todos los periodos). Un total de 84 pacientes fueron tratados con ciclosporina 0,1% QID durante al menos 4 meses y un total de 44 recibió ciclosporina 0,1% BID durante los 4 meses del Periodo 1 del estudio VEKTIS.

El 36,6% de los pacientes de la cohorte de análisis de doble enmascaramiento (105/287) notificó acontecimientos adversos. Se consideró que 54 de ellos estaban relacionados con el tratamiento (21,9% [21/96] para los que recibieron ciclosporina 0,1% QID, 17,2% [16/93] para ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID y 17,3% [17/98] para el vehículo). Asimismo, se notificaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en 61 pacientes de la cohorte de todos los periodos (23,0% [31/135] para ciclosporina 0,1% QID y 21,7% [30/138] para ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID).

Los acontecimientos adversos en la cohorte de análisis de doble enmascaramiento que se produjeron con mayor frecuencia según la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA fueron los trastornos oculares (41/287; 17/96 para los pacientes que recibieron ciclosporina 0,1% QID, 6/93 para ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID y 18/98 para el vehículo) y los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (40/287; 14/96 para ciclosporina 0,1% QID, 18/93 para los que recibieron ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID y 8/98 para el vehículo). Los efectos adversos oculares que se consideró estaban relacionados con el tratamiento se observaron en una proporción mayor en los pacientes tratados con ciclosporina 0,1% QID (20,8%), que en aquellos que recibieron ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID (17,2%) o bien el vehículo (14,3%).

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron dolor en el lugar de instilación (20/287; 9/96 para los pacientes que recibieron ciclosporina 0,1% QID, 7/93 para ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID y 4/98 para el vehículo), prurito en el lugar de instilación (16/287; 6/96 para los pacientes que recibieron ciclosporina 0,1% QID, 3/93 para ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID y 7/98 para el vehículo) y queratitis ulcerativa (13/287 pacientes; 4/96 para ciclosporina 0,1% QID, 3/93 para ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID y 6/98 para vehículo) (17).

También fueron notificadas reacciones adversas sistémicas (14,6% [14/96] para pacientes que recibieron ciclosporina 0,1% QID, 15,1% [14/93] para ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina

0,1% BID y 15,3% [15/98] para el vehículo), aunque únicamente se consideraron relacionadas con el tratamiento las descritas por 2 (2,1%) pacientes que recibieron ciclosporina 0,1% QID (cefalea, tos y rinorrea) y 3 (3,1%) pacientes que recibieron el vehículo.

No se notificaron reacciones adversas locales o sistémicas graves que se considerasen relacionadas con el tratamiento.

El 5,2% de los pacientes (15/287) abandonó el estudio durante el periodo de doble enmascaramiento debido a una reacción adversa. De estos, únicamente 8 pacientes abandonaron por una reacción adversa relacionada con el tratamiento (3 pacientes que recibieron ciclosporina 0,1% QID y 5 que recibieron vehículo). Muchas de estas reacciones adversas fueron reacciones adversas oculares tales como queratitis ulcerativa, queratitis alérgica, irritación ocular, dolor ocular, lagrimeo o reducción de la agudeza visual.

En relación con la ciclosporinemia, en el mes 4 del estudio VEKTIS el 29,2% (14/48) de los pacientes del grupo de ciclosporina 0,1% QID y el 12,2% (5/41) del grupo de ciclosporina 0,1% BID mostraron niveles sanguíneos de ciclosporina de hasta 0,67 ng/ml en el grupo de ciclosporina 0,1% QID y de 0,34 ng/ml en el grupo de ciclosporina 0,1% BID. En el mes 12, el 17,6% (12/68) de los pacientes en el grupo de ciclosporina 0,1% QID y el 8,2% (5/61) de los pacientes en el grupo de ciclosporina 0,1% BID mostraron niveles sanguíneos cuantificables de ciclosporina. No se considera que estos valores de ciclosporinemia puedan dar problemas de seguridad ya que son sustancialmente más bajos que los observados en la terapia oral.

No se llevaron a cabo estudios específicos sobre interacciones potenciales. Tampoco surgieron problemas de seguridad durante el estudio VEKTIS cuando se co-administró ciclosporina 0,1% (QID y BID) con corticosteroides (ciclos de hasta 5 días de dexametasona 0,1% QID tópica). Durante el periodo aleatorizado de 4 meses del estudio VEKTIS, no se detectaron problemas de aumento de presión intraocular relacionados con el uso de corticosteroides en ninguno de los grupos de tratamiento.

Se dispone de datos post-comercialización en el uso de ciclosporina 0,1% en emulsión (Ikervis®) para el tratamiento de queratitis grave en pacientes adultos con xeroftalmia desde el comienzo de su comercialización (*i.e.*, 8 junio 2015). Hasta el momento, se han descrito 107 reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas, de las cuales 70 correspondían al SOC de MedDRA “trastornos oculares” (14).

## DISCUSIÓN

De forma general, el tratamiento de la QCV consiste en el manejo de los síntomas y signos de la superficie ocular que comprometan la visión y la calidad de vida de los pacientes. No obstante, los medicamentos actualmente utilizados para el control de la QCV grave (corticoides, antihistamínicos o fórmulas magistrales con ciclosporina o tacrolimus) no siempre resultan eficaces o seguros (3, 6, 17).

Verkazia® (ciclosporina 0,1% en emulsión) está indicado para el tratamiento de la QCV grave en niños de 4 años de edad o mayores y adolescentes hasta 18 años (16). Es el primer medicamento con indicación específica para el tratamiento de pacientes con QCV grave y cuenta con la designación de medicamento huérfano. De hecho, en el momento de su autorización de comercialización, el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA concluyó que ofrecía un beneficio significativo frente a los corticosteroides debido a los efectos secundarios de éstos a largo plazo. En cuanto a los antihistamínicos, el COMP consideró que el uso combinado de Verkazia® con antihistamínicos puede mejorar el resultado de pacientes con QCV grave (3). Es importante destacar que actualmente ya se usan colirios de ciclosporina. Entre los colirios con ciclosporina disponibles actualmente en España para el tratamiento de la QCV, se incluyen fórmulas magistrales y un colirio comercializado

de ciclosporina (Ikervis®) con la misma composición cualitativa y cuantitativa, tanto en principio activo como en excipientes, indicado en la UE para el tratamiento de la queratitis grave en pacientes adultos con xerofalmia que no ha mejorado pese al tratamiento con lágrimas artificiales.

Para apoyar la eficacia y seguridad de Verkazia® se evaluaron los resultados del estudio de soporte NOVATIVE (NVG05L101) y del estudio pivotal VEKTIS (NVG09B113), que fueron llevados a cabo en pacientes de 4 a 18 años de edad con QCV activa. El estudio NOVATIVE reclutó pacientes (n=118) con QCV de moderada a grave según la escala BenEzra (18), papilas gigantes, queratitis superficial valorada según la escala modificada de Oxford así como hiperemia, mientras que el estudio VEKTIS reclutó pacientes (n=169) con QCV grave según la escala Bonini (19) y puntuación global  $\geq 60$  mm utilizando una Escala Visual Analógica (EVA) de 0 a 100 mm y queratitis grave (grados 4 o 5 de la escala modificada Oxford). En los estudios se compararon distintas dosis/regímenes de administración de ciclosporina (0,1% QID, 0,1% BID ó 0,05% QID) con el vehículo durante un primer periodo de doble enmascaramiento en el que se evaluaron las variables principales de eficacia. El segundo periodo de ambos estudios consistió en un periodo de seguimiento de seguridad en el que se administró el tratamiento activo a todos los pacientes.

Aunque, en general, los estudios estaban adecuadamente diseñados, el desarrollo clínico no incluyó ninguna comparación directa con ninguna formulación magistral de ciclosporina utilizada en la práctica clínica habitual. En este sentido, cabe destacar que las fórmulas magistrales (emulsiones oftálmicas) administradas en España y en la UE en QCV moderada a grave tienen una concentración varias veces mayor que la de Verkazia® (ciclosporina 0,5% a 2% vs. 0,1% (13)). Tampoco hay datos comparativos frente otros tratamientos farmacológicos usados en estos pacientes. Asimismo, la falta de estandarización en la práctica clínica respecto a los criterios diagnósticos y definición la gravedad de la QCV puede dificultar la correcta elección de un tratamiento con Verkazia® (2). Nótese, que no se ha utilizado un mismo criterio diagnóstico (escala BenEzra vs. escala Bonini) durante el desarrollo clínico de este medicamento. Tampoco puede perderse de vista que, si bien las variables principales de eficacia del estudio NOVATIVE se basaron en síntomas (ardor, lagrimeo, prurito, dolor, párpados pegajosos, sensación de cuerpo extraño, secreciones mucosas y/o fotofobia) de la QCV, las variables principales de eficacia del estudio VEKTIS se basaron en signos (queratitis, ajustada mediante penalizaciones por aparición de ulceraciones corneales y necesidad de tratamiento de rescate) de la enfermedad.

El estudio de soporte NOVATIVE no mostró diferencias estadísticamente significativas en la variable principal de eficacia (mejoría de síntomas oculares según la escala BenEzra al cabo de 4 semanas) para ciclosporina 0,05% QID ni ciclosporina 0,1% QID. El CHMP consideró en una evaluación anterior de este estudio que la mejoría en los síntomas tampoco era clínicamente significativa (21). De acuerdo con estos hallazgos, puede considerarse que la relevancia del estudio NOVATIVE radica básicamente en la aportación de datos de seguridad tras 4 meses de tratamiento. También se considera de interés que este estudio condujese a la elección de la dosis de 0,1% frente a la de 0,05% mediante un análisis *post-hoc* en los pacientes del estudio que además de QCV de moderada a grave presentaban queratitis grave (45/118); esto viene a confirmar que para el tratamiento de la QCV se requieren dosis más altas a 0,05% y, por tanto, más próximas a las utilizadas durante décadas en la práctica clínica.

Por su parte, el estudio pivotal VEKTIS logró demostrar superioridad en la variable principal que evaluaba al cabo de 4 meses la mejoría en signos clave de QCV (queratitis y ulceraciones corneales), así como la necesidad de tratamiento de rescate

(dexametasona 0,1% QID), tanto a favor de ciclosporina 0,1% QID (puntuación: 0,76 [IC 95%: 0,26-1,27];  $p=0,007$ ) como de ciclosporina 0,1% BID (puntuación: 0,67 [IC 95%: 0,16-1,18];  $p=0,010$ ). Es difícil interpretar la relevancia clínica de la magnitud de las diferencias observadas entre los brazos de tratamiento. Asimismo, en el análisis de las variables secundarias se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ciclosporina 0,1% QID en la disminución de queratitis y el número de ciclos de corticoides tópicos. Para conseguir un paciente respondedor adicional con respecto al vehículo, el NNT fue de 5 (IC 95% 3-15) con la formulación 0,1% BID y también de 5 (IC 95% 3-32) para la de 0,1% QID.

Los datos de eficacia del segundo periodo son meramente exploratorios y, por tanto, no permiten establecer si el efecto del tratamiento se mantiene a largo plazo ni el impacto que tiene en las recaídas. Además, también es difícil concluir con los datos disponibles el impacto que tiene el tratamiento en la aparición de úlceras corneales.

En relación a la valoración de las variables principales de eficacia consideradas en este estudio, es necesario señalar que estas se fundamentan en la evaluación de la queratitis superficial valorada según puntuaciones de tinción corneal con fluoresceína (TCF) de la escala modificada de Oxford, que es una escala utilizada en pacientes con enfermedad de ojo seco grave, que también sustentó la autorización de Ikervis® (ciclosporina 0,1% en emulsión) (2,22). Con posterioridad a la obtención de la autorización de comercialización de Verkazia® se han postulado nuevos sistemas de graduación (sistema VKC-CLEK [siglas en inglés de *Vernal Keratoconjunctivitis - Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus*] de Leonardi et al.) para evaluar el daño en la superficie ocular epitelial en pacientes con QCV (2,23).

Los acontecimientos adversos se produjeron con mayor frecuencia en los grupos de MedDRA “trastornos oculares” y “trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración”. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron dolor en el lugar de instilación, prurito en el lugar de instilación y queratitis ulcerativa (17).

La frecuencia de notificación de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fue similar en los pacientes que recibieron ciclosporina 0,1% QID (21/96; 21,9%), los que recibieron ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID (16/93; 17,2%) y los que recibieron vehículo (17/98; 17,3%). Los acontecimientos adversos sistémicos relacionados con el tratamiento, incluidas las infecciones del tracto respiratorio alto, también fueron notificados en una proporción similar en los pacientes que recibieron ciclosporina 0,1% QID, ciclosporina 0,05% QID o ciclosporina 0,1% BID y el vehículo. Estos hallazgos no permiten descartar una relación causal de estos acontecimientos con el vehículo, dada su distribución similar entre los distintos grupos de tratamiento (17, 24).

La incidencia de efectos adversos sistémicos con Verkazia® (16) contrasta con los resultados obtenidos en el uso de Ikervis® (ciclosporina 0,1%) para el tratamiento de la queratitis grave en pacientes adultos con xerofalmia que no ha mejorado pese al tratamiento con lágrimas artificiales donde, hasta el momento, únicamente se han descrito reacciones adversas sistémicas en el grupo de MedDRA ‘trastornos del sistema nervioso (cefalea) [22]. El resto de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que figuran en la ficha técnica de Ikervis® afectaron a los grupos MedDRA: Infecciones e infestaciones’ (queratitis bacteriana y herpes zóster oftálmico), ‘Trastornos oculares’ y ‘Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración’ (14). Estas diferencias podrían deberse a las dificultades que puede tener la población pediátrica para cumplir con la recomendación de utilizar la oclusión nasolagrimal y cerrar los párpados durante dos minutos después de la instilación.

Debido a las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina, existe incertidumbre en relación con el riesgo de cáncer periocular, neoplasia conjuntival o corneal, así como el desarrollo y exacerbación de infecciones oculares y perioculares, en particular en pacientes que usan Verkazia® durante periodos prolongados. Su uso está contraindicado si el paciente presenta alguna de estas condiciones. Está en marcha un estudio de seguridad (Verkazia PASS study), el cual permitirá caracterizar mejor dichos riesgos.

## CONCLUSIÓN

Verkazia® (ciclosporina 0,1% en emulsión) es un medicamento huérfano indicado para el tratamiento de la QCV grave en niños de 4 años de edad o mayores y adolescentes. La dosis recomendada es una gota cuatro veces al día en cada ojo afectado durante la temporada estacional de la QCV. Si los signos y síntomas persisten al final de la temporada estacional, se puede mantener el tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento una vez resueltos los signos y síntomas y se debe reiniciar cuando estos reaparezcan.

La evaluación de la eficacia y seguridad de Verkazia® en el tratamiento de la QCV grave se basó en los resultados del estudio pivotal VEKTIS (n= 168 en FAS y n= 169 en SS) y del estudio de soporte NOVATIVE (n= 118 en FAS y en SS). Se trata de estudios que compararon distintas dosis/regímenes de ciclosporina (0,1% QID, 0,1% BID ó 0,05% QID) con el vehículo durante un primer periodo de doble enmascaramiento en el que se evaluó la eficacia. El segundo periodo de ambos estudios consistió en un periodo de seguimiento de seguridad en el que únicamente se administró el tratamiento activo.

En el estudio pivotal VEKTIS se logró demostrar superioridad respecto al vehículo en la variable principal de eficacia (puntuación de TCF [queratitis] ajustada mediante penalizaciones por utilización de medicación de rescate y por aparición de ulceraciones corneales al cabo de 4 meses), tanto a favor de ciclosporina 0,1% QID (puntuación: 0,76 [IC 95%: 0,26-1,27]; p=0,007) como de ciclosporina 0,1% BID (puntuación: 0,67 [IC 95%: 0,16-1,18]; p=0,010). La relevancia clínica de las diferencias observadas en la variable principal es de difícil interpretación. Del mismo modo, la administración de ciclosporina 0,1% QID mostró diferencias estadísticamente significativas frente al vehículo para las variables secundarias puntuación de TCF (contribución relativa: 70,3% [p=0,014]) y número de ciclos de corticoides tópicos (contribución relativa: 29,6% [p=0,010]), mientras que ciclosporina 0,1% BID únicamente demostró superioridad respecto al vehículo en la puntuación de TCF (contribución relativa: 77,6% [p=0,014]).

Desde el punto de vista de seguridad, los regímenes de administración de ciclosporina estudiados durante el desarrollo clínico (estudios NOVATIVE y VEKTIS) fueron bien tolerados y similares al vehículo. Esto sugiere que la mayor parte de los acontecimientos adversos notificados estaban más relacionados con la composición del vehículo que con la presencia de ciclosporina. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron a nivel local. Debe prestarse atención especial al procedimiento de administración del medicamento, en cuanto a la autoadministración y el preciso entrenamiento y apoyo en el seguimiento.

La evidencia proviene de estudios llevados a cabo en un número muy limitado de pacientes, si bien está justificado debido a la rareza de la enfermedad. Por otro lado, los resultados de eficacia a largo plazo (segundo periodo) son meramente exploratorios y no se ha estudiado la seguridad durante periodos superiores a 12 meses. Se desconoce el valor añadido respecto a las formulaciones magistrales de ciclosporina 0,5%-2% utilizadas en la práctica clínica habitual (emulsiones oftálmicas con aceite de oliva o de ricino) o de tacrolimus.

Ya se encuentra comercializado en España un colirio en emulsión de ciclosporina (Ikervis®) con la misma composición cualitativa y

cuantitativa que Verkazia®, tanto en principio activo como en excipientes. No obstante, el Ikervis® (22) está autorizado en una indicación diferente a la del Verkazia®, para tratar la queratitis grave en pacientes adultos con xerofalmia que no ha mejorado pese al tratamiento con lágrimas artificiales (22).

Aunque en la actualidad no existen criterios estandarizados para el diagnóstico de la QCV y no hay uniformidad para definir la gravedad de la enfermedad, lo que dificulta el diagnóstico y el tratamiento de la misma, la ciclosporina 0,1% colirio en emulsión (Verkazia®) representa la única opción estandarizada autorizada específicamente en el tratamiento de la QCV grave en niños de 4 años de edad o mayores y adolescentes.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de no financiación para el medicamento VERKAZIA® (ciclosporina).*

## REFERENCIAS

1. Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, et al. Twelve-month results of cyclosporine A cationic emulsion in a randomized, study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2020; 212: 116-26.
2. Zicari AM, Capata G, Nebbioso M, De Castro G, Midulla F, Leonardi L, et al. Vernal Keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system. *Ital J Pediatr.* 2019; 45: 64.
3. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation (6 July 2018; EMA/798773/2017). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-verkazia-ciclosporin\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-verkazia-ciclosporin_en.pdf)
4. Gutiérrez-Partida B, Blanco-Calvo N, Martín-Villaescusa C, Puertas Bordallo D, Valls Ferrán I, Rivera Zori M. Queratoconjunctivitis vernal en la infancia: actualización en diagnóstico y tratamiento. *Thea Superficie ocular. Laboratorios Thea.* 2016-I, 053. ISSN: 1887-8342. Disponible en [https://www.laboratoriosthea.com/medias/thea\\_superficie\\_ocular\\_53.pdf](https://www.laboratoriosthea.com/medias/thea_superficie_ocular_53.pdf)
5. Public summary of opinion on orphan designation Ciclosporin for the vernal keratoconjunctivitis (24 April 2015; EMA/COMP/107514/2006 Rev.2). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/06/360-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-ciclosporin-treatment-vernal\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/06/360-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-ciclosporin-treatment-vernal_en.pdf)
6. Leonardi A. Management of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol Ther.* 2013; 2: 73-88.
7. Verkazia® Plan de Investigación Pediátrica (P/0142/2015; EMEA-000575-PIP01-09-M03). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0142/2015-ema-decision-10-july-2015-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0142/2015-ema-decision-10-july-2015-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf)
8. Barberá-Loustaunau E, Vázquez-Castro F. Tratamientos tópicos oculares: revisión. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 2009; 33: 80-7.
9. Ghasemi H, Djalilian A. Topical Calcineurin Inhibitors. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14: 398-9.
10. González-Medina M, Blasco-Valero C, Martín-Begué N, Vilá-Indurain B, Garriga-Baraut T. Tacrolimus as an Effective and



Safe Therapeutic Alternative in Vernal Keratoconjunctivitis Resistant to Conventional Treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28: 345-6.

11. Ramírez RH, Reina Z, Espinoza Y, Soto ML, Hernández A, Cardona R. Queratoconjuntivitis vernal refractaria: ¿es el tacrolimus una opción terapéutica? Estudio prospectivo. *Alerg Asma Inmunol Pediátricas*. 2012; 21: 5-12.
12. Lallemand F, Schmitt M, Bourges JL, Gurny R, Benita S, Garrigue JS. Cyclosporine A delivery to the eye: A comprehensive review of academic and industrial efforts. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017; 117:14-28.
13. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye*. 2004; 18: 345-51.
14. Ikervis® Información de Producto. Disponible en:
15. Restasis® Approval Package (FDA). Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/21-023\\_Restasis.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-023_Restasis.cfm)
16. Verkazia® Información de Producto. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verkazia-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verkazia-epar-product-information_es.pdf)
17. Verkazia® Assessment report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verkazia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verkazia-epar-public-assessment-report_en.pdf)
18. BenEzra D, Peter J, Brodsky M, Cohen E. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1986; 101: 278-82.
19. Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A. Clinical grading of vernal kera-toconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7: 436-441.
20. Sacchetti M, Baiardini I, Lambiase A, Aronni S, Fassio O, Gramiccioni C, Bonini S Development and testing of the quality of life in children with vernal kerato-conjunctivitis questionnaire. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144: 557-63.
21. Vekacia® Withdrawal assessment report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-vekacia\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-vekacia_en.pdf)
22. Ikervis® Assessment report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ikervis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ikervis-epar-public-assessment-report_en.pdf)
23. Leonardi A, Lazzarini D, La Gloria Valerio A, Scalora T, Fregona I. Corneal staining patterns in vernal keratoconjunctivitis: the new VKC-CLEK scoring scale. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102: 1448-53.
24. Bremond-Gignac D, Aragona P, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, et al. Safety and Tolerability of Topical Cyclosporine A Cationic Emulsion in Patients With Active Severe Vernal Keratoconjunctivitis (VKC) in Pediatric Patients: Pooled Results of the NOVATIVE and VEKTIS Trials. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019; 60(9): 6710.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oftalmopediatría, la Sociedad Española de Estrabología y Oftalmología Pediátrica, la Asociación Española de Pediatría, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS