

**Cyklosporyna (Ikervis®) w leczeniu
ciężkiego zapalenia rogówki
u pacjentów z zespołem suchego oka**

**Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT
nr OT.4330.2.2017.AKP.4**



Warszawa 2018

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Santen Oy S.A.
Al. Jerozolimskie 162
02-342 Warszawa

Wprowadzenie

Wszystkie analizy składające się na raport HTA zostały zaktualizowane z uwzględnieniem uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 30.11.2017 r. nr OT.4330.2.2017.AKP.4 dotyczącym analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Poniższe komentarze stanowią krótkie omówienie wprowadzonych zmian lub uzasadnienie ich nie wprowadzenia.

Uwaga 1

1. Komparator wskazany przez wnioskodawcę jako jedyna refundowana technologia opcjonalna, tj. preparat Restasis, zgodnie z informacjami otrzymanymi od MZ nie jest obecnie refundowany (patrz pkt 2b). W związku z czym w AE i BIA wymagane są odpowiednie poprawki, uwzględniające ponoszenie przez pacjenta całkowitego kosztu leczenia komparatorem (i w razie potrzeby odpowiednie dostosowanie AR). Ponadto w przedłożonych analizach (APD, AKL, AE, BIA) należy dodatkowo uwzględnić porównanie z innymi technologiami opcjonalnymi, tj. kroplami do oczu z cyklosporyną przygotowywanymi jako lek recepturowy (całkowicie pominiętymi w analizach) oraz kortykosteroidami stosowanymi do oczu (przedstawione w APD uzasadnienie ich nieuwzględnienia jako komparatora jest niewystarczające).

Wszystkie analizy zostały zaktualizowane z uwzględnieniem powyższej sugestii. Do raportu włączono dwa dodatkowe komparatory: lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu oraz steroidy w kroplach do oczu. Żaden z tych komparatorów nie jest refundowany przez NFZ. Koszty w całości ponoszone są przez pacjentów.

Lek Restasis® nie jest już obecnie refundowany, ale został pozostawiony w analizach jako „wariant teoretyczny” obrazujący skłonność płatnika publicznego do refundacji preparatów produkowanych przemysłowo cyklosporyny w kroplach do oczu. Skłonność ta odzwierciedlona jest empirycznie w historycznych decyzjach płatnika publicznego w latach 2009 – 2016, kiedy Restasis® dostępny był w ramach importu docelowego.

Uwaga 2

- a. cenę wybranego w analizach komparatora, tj. preparatu Restasis, w analizie podstawowej przyjęto w oparciu o dane z 2014 roku,

Lek Restasis® nie jest już obecnie refundowany, ale został pozostawiony w analizach jako „wariant teoretyczny” obrazujący skłonność płatnika publicznego do refundacji preparatów produkowanych przemysłowo cyklosporyny w kroplach do oczu. Skłonność ta odzwierciedlona jest empirycznie w historycznych decyzjach płatnika publicznego w latach 2009 - 2016, kiedy Restasis® dostępny był w ramach importu docelowego.

W wariantcie podstawowym przyjęto cenę na podstawie ostatnich dostępnych danych NFZ o refundacji w ramach importu docelowego (z 2014 roku - od kolejnego roku NFZ dane z importu docelowego prezentował tylko w formie skumulowanej).

Ostatnie dostępne dane cenowe z systemu OSOZ (2017) testowane były w analizie wrażliwości, ze względu na znacznie wyższą wartość (1 478,56 zł) w porównaniu z danymi prezentowanymi przez NFZ (ok. 809 zł).

Uwaga 3

- b. wybrany komparator, tj. preparatu Restasis, nie jest obecnie refundowany (według informacji uzyskanych z MZ, przestał być refundowany w ramach importu docelowego w listopadzie 2016 roku, w związku z dostępnością w obrocie na terytorium RP preparatu Ikervis),

Patrz odpowiedź na uwagę 1.

Uwaga 4

- c. w analizach nie uwzględniono wyników badania Post SANSIKA, 24-miesięcznego badania kontynuacyjnego badania SANSIKA, opisanych m. in. w ChPL Ikervis i abstrakcie konferencyjnym Leonardi 2017 (32nd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, 2017),

Analiza kliniczna została uzupełniona o wyniki badania Post SANSIKA będącego dwuletnią fazą obserwacyjną utrzymywania się efektu terapeutycznego u pacjentów po zakończeniu badania SANSIKA.

Spośród 62 pacjentów u 24 (39%) stwierdzono nawrót w 24-miesięcznym okresie obserwacji. W badanej populacji 35% pacjentów leczonych przez 12 miesięcy i 47% pacjentów leczonych przez 6 miesięcy doświadczyło nawrotu. Nasilanie się dyskomfortu w skali VAS obserwowano od momentu przerwania do ponownego rozpoczęcia leczenia. Wyjątkiem był ból, który utrzymywał się na względnie niskim i stabilnym poziomie. Mediana łącznej oceny dyskomfortu w skali VAS zwiększyła się od przerwania leczenia do jego wznowienia z 23,3% do 45,1%. Nie stwierdzono innych znaczących zmian w zakresie drugorzędowych kryteriów oceny końcowej (czas przerwania filmu łzowego [TFBUT], barwienie zielenią lizaminy, test Schirmera oraz kwestionariusze NEI-VFQ i EQ-5D). Dokładniejszy opis badania znajduje się w załączonej analizie klinicznej, w punkcie 4.2.5.1.3.

Uwaga 5

- d. w analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania kropli do oczu zawierających cyklosporynę (informacje takie dostępne są m.in. w badaniu Straub 2016).

Zaktualizowano analizę kliniczną o informacje na temat bezpieczeństwa długotrwałego stosowania cyklosporyny w postaci kropli do oczu na podstawie badania Straub 2016.

W dziesięcioletnim retrospektywnym badaniu Straub 2016, w którym udział wzięło 26 pacjentów, mediana czasu stosowania preparatu Restasis® (0,05% cyklosporyna) wyniosła 23 miesiące. Działania niepożądane odnotowano u 15% biorących udział w badaniu: 10% zgłaszało uczucie pieczenia w miejscu podania leku, 3% kłucie w miejscu podania leku, a 2% zaczerwienienie oczu natychmiast po podaniu leku. Tylko dwóch pacjentów czasowo (1-2 miesiące) przerwało stosowanie cyklosporyny z powodu działań niepożądanych leku. Po ponownym rozpoczęciu stosowania cyklosporyny, lek ten był dobrze tolerowany przez pacjentów. Informacje znajdują się w analizie klinicznej, w punkcie 4.2.7.3.2.

Uwaga 6

3. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia). Wybrany komparator, tj. preparat Restasis, nie jest obecnie refundowany (patrz pkt 2b), w związku z czym w analizach należy uwzględnić również inną nierefundowaną technologię alternatywną, całkowicie pominiętą w analizach, tj. krople do oczu z cyklosporyną przygotowywane jako lek recepturowy (Domagała 2014, Redliński 2012).

Zarówno w analizie problemu decyzyjnego, jak i w analizie klinicznej uwzględniono sugerowane komparatory tj. krople do oczu z cyklosporyną przygotowywane jako lek recepturowy oraz krople do oczu ze steroidami.

Uwaga 7

4. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6).
 - a. W CMA wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów całych zrefundowanych opakowań leku Ikervis (uwzględniono jedynie koszty rzeczywiście zużytego leku),

W analizie minimalizacji kosztów obliczenia oparte zostały na średnim czasie terapii cyklosporyną równym 14,31 miesiąca (czas obliczony na podstawie 3-letniej obserwacji z badań SANSIKA i Post-SANSIKA). Co za tym idzie w obliczeniach bazujących na średniej uwzględniono fakt, że część pacjentów leczonych będzie krócej niż 14,31 miesiąca, a część dłużej np. część pacjentów zakończy terapię po 13 miesiącach (po zużyciu 13 opakowań leku Ikervis®), a część po 15 miesiącach (15 opakowań leku). Brak jest danych, aby określić czy pacjenci będą przerywali terapię po zużyciu pełnego opakowania leku, czy w trakcie korzystania z danego opakowania.

W związku z powyższym wydaje się, iż wyliczenie kosztów terapii na podstawie średniego czasu terapii jest odpowiednim podejściem. W odpowiedzi na powyższą uwagę w analizie wrażliwości uwzględniono jednak wariant, w którym obliczono koszty cyklosporyn na podstawie wydatków na całe opakowania leków. Takie podejście skutkuje [REDACTED] kosztów leku Ikervis® o [REDACTED] a leku Restasis® o 1,32% z perspektywy NFZ (bez RSS) -zmiana wyniku analizy inkrementalnej o [REDACTED]. Dla leku recepturowego koszt z perspektywy wspólnej również [REDACTED] o [REDACTED] a wynik analizy inkrementalnej [REDACTED] o [REDACTED].

Uwaga 8

- b. w wariancie podstawowym analizy, na podstawie raportu z badania *GfK Bridgehead 2013* dotyczącego długości leczenia zespołu suchego oka preparatami zawierającymi cyklosporynę wg opinii okulistów europejskich, założono, że czas leczenia preparatem Ikervis wynosi 109 dni. Zdaniem

analityków Agencji jest to zbyt krótki okres, na co wskazują następujące przesłanki:

- wnioskowane wskazanie jest schorzeniem przewlekłym,
- wg ChPL Ikervis: „odpowiedź na leczenie należy ponownie oceniać co najmniej co 6 miesięcy”,
- w badaniu RCT SANSIKA pacjenci otrzymywali preparat Ikervis przez 6 m-cy zrandomizowanej fazy głównej badania, a następnie kontynuowali w 6-miesięcznej fazie otwartej,
- w retrospektywnym obserwacyjnym badaniu Straub 2016 dotyczącym francuskich pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka przyjmujących technologię alternatywną dla Ikervis, preparat Restasis, mediana (IQR) czasu leczenia pacjentów wynosiła 23 (7–51) m-cy,

Zgodnie z sugestią, zmieniono założenie o długości leczenia cyklosporyną. Oparto się na najdłuższych dostępnych danych dla preparatu Ikervis® (3-letnia obserwacja w badaniu SANSIKA oraz Post-SANSIKA). W analizie podstawowej nie wykorzystano badania Straub 2016 (choć testowano w analizie wrażliwości), gdyż: (1) badanie to dotyczy innego preparatu (Restasis®), a różnice w podłożach preparatów mogą mieć wpływ na ich skuteczność i tolerancję; a przede wszystkim gdyż (2) badanie Straub 2016 dotyczy odmiennej, zdecydowanie cięższej chorej populacji pacjentów (udział pacjentów z zespołem Sjogrena > 84%).

Uwaga 9

5. Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5. ust. 10 pkt 1 Zarządzenia). Perspektywy te nie są tożsame, dlatego nie jest wystarczające następujące uzasadnienie przedstawione w analizie: „Ponieważ współpłacenie ze strony pacjentów będzie znikome (opłata ryczałtowa, 3,20 PLN za 30 dni terapii), nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej.” (AE Rozdz. 2.1 s. 13)

Analizę ekonomiczną uzupełniono o wariant z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Uwaga 10

6. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b). Nie przedstawiono wyczerpującego uzasadnienia przyjęcia założenia, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku są tożsame (w obu przypadkach oszacowanie na poziomie 2 415 osób).

Wnioskodawca ubiega się o refundację preparatu Ikervis® we wskazaniu refundacyjnym tożsamym ze wskazaniem rejestracyjnym (dla przypomnienia: *w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez*).

Jest to jedyne zarejestrowane wskazanie preparatu Ikervis®. W rozdziale 2.3.1 analizy wpływu na budżet oszacowano całkowitą liczbę pacjentów spełniających wskazanie rejestracyjne Ikervis®. Ponieważ Wnioskodawca ubiega się o refundację zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym (jedynym zarejestrowanym wskazaniem), populacja docelowa wskazana we wniosku jest tożsama z populacją obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Uwaga 11

7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9),
 - a. w wariancie podstawowym analizy, na podstawie raportu z badania *GfK Bridgehead 2013* założono, że czas leczenia preparatem Ikervis wynosi 109 dni, jednakże zdaniem analityków Agencji jest to zbyt krótki okres (patrz pkt 3b),

Patrz uwaga 8. Zmodyfikowano założenie co do długości terapii cyklosporyną.

Uwaga 12

- b. nie przedstawiono wyczerpującego uzasadnienia dotyczącego przejmowania rynku przez produkt leczniczy Ikervis na poziomie 50% w I roku oraz 90% w II roku refundacji, które przyjęto w oparciu o założenia marketingowe wnioskodawcy,

W analizie wpływu na budżet wprowadzono modyfikacje dotyczące przejmowania rynku przez produkt leczniczy Ikervis®. W analizie założono stopniowy, liniowy wzrost liczby pacjentów leczonych lekiem Ikervis®, od 250 chorych leczonych obecnie, do osiągnięcia populacji docelowej (2415 chorych) na koniec pierwszego roku refundacji. Oznacza to, że w 1. roku refundacji w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym średnio leczonych będzie 59% pacjentów z populacji docelowej (1423 chorych), a w 2. roku refundacji 100% populacji docelowej (2415 chorych).

Uwaga 13

- c. w analizie nie uwzględniono możliwości powrotu części pacjentów do leczenia po pewnym czasie od jego zaprzestania (Straub 2016).

W związku z modyfikacją średniego czasu leczenia cyklosporyną (patrz uwaga 8) w analizie uwzględniono możliwość powrotu części pacjentów do leczenia po pewnym czasie od jego zaprzestania.

Odsetek pacjentów wymagających ponownego leczenia zaczerpnięto z badania Post-SANSIKA (35% pacjentów) i uwzględniono przy wyliczeniu średniego czasu terapii cyklosporyną. Szczegółowy opis obliczeń znajduje się w dokumencie analizy wpływu na budżet w rozdziale 2.6.1.

W obliczenia nie uwzględniono danych z badania Straub 2016, gdyż badanie to dotyczy odmiennej, zdecydowanie cięższej chorej populacji pacjentów (udział pacjentów z zespołem Sjogrena > 84%).

Uwaga 14

8. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR niewystarczająco uzasadniono założenie, że ze względu na wygaśnięcie w 2018 roku ochrony patentowej dla leku Humira (adalimumab) możliwe będzie obniżenie limitu finansowania adalimumabu wynikające z wprowadzenia na rynek tańszego odpowiednika, co wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego. Brak informacji, czy obecnie istnieją preparaty biopodobne dla leku Humira lub czy prowadzone są prace nad ich powstaniem.

W analizie racjonalizacyjnej uzupełniono informację o odpowiednikach dla leku Humira.

W rejestrze produktów leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zidentyfikowano 5 produktów leczniczych z rejestracją centralną, będących odpowiednikami produktu Humira: Amgevita, Cyltezo, Hyrimoz, Imraldi, Solymbic.¹ Zgodnie z doniesieniami odnalezionymi na stronach producentów oraz inicjatywy GaBI (ang. *Generics and Biosimilars Initiative*) ochrona patentowa dla leku Humira wygaśnie w październiku 2018 r., co ma wiązać się z pojawieniem się jego odpowiedników na rynku europejskim.^{2,3,4}

Piśmiennictwo

¹ <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 22.08.2018]

² <http://www.amgen.com/media/news-releases/2017/09/amgen-and-abbvie-agree-to-settlement-allowing-commercialization-of-amgevita/> [dostęp 19.03.2018]

³ <https://www.boehringer-ingelheim.com/Marketing-Authorisation-granted-for-Cyltezo> [dostęp 19.03.2018]

⁴ <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/EMA-approval-for-adalimumab-biosimilars-Amgevita-and-Solymbic> [dostęp 19.03.2018]