

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az Ikevris 1mg/ml emulziós szemcsepp 30x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt** támogatását kéri a következő, **új létesítésre** javasolt indikációs ponton: **EŰ90**.

„Súlyos keratitis kezelése a műkönnnyekkel végzett kezelés ellenére nem enyhülő szemszárazságban szenvedő, felnőtt betegeknél.”

A készítmény hatóanyaga, **S01XA18** ATC-kódú **ciklosporin**, mely jelenleg nem támogatott.

Az Ikervis alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Súlyos keratitis kezelése a műkönnnyekkel végzett kezelés ellenére nem enyhülő szemszárazságban szenvedő, felnőtt betegeknél.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Súlyos keratitis kezelése a műkönnnyekkel végzett kezelés ellenére nem enyhülő szemszárazságban szenvedő, felnőtt betegeknél	Ikevris 1mg/ml emulziós szemcsepp	műkönnny	CFS-OSDI kombinált válaszára

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A szemszárazság terápiájában első vonalban a betegedukáció és környezeti hajlamosító tényezők kiiktatása, illetve diétás módosítások mellett különböző összetételű műkönnny-, illetve gél és kenőcs formájú készítmények, lubrikánsok alkalmazhatók. Nem javuló esetekben, az előbb felsorolt lehetőségeken túl lokális kortikoszteroid (2-4 hétig), helyileg alkalmazott ciklosporin (hosszútávú használatra alkalmas) és liftegrast (csak FDA engedéllyel rendelkezik) terápia jöhet szóba. További terápiás lehetőség a nedvességhkamrás szemüveg, a könnypont átmeneti vagy végleges elzárása, autológ vagy allogén szérum szemcseppek, terápiás kontaktlencse, szekretágógok (pl. pilocarpin), mukolitikumok (pl. acetilcisztein),

legsúlyosabb esetben magzatvíz membránréteg vagy szaruhártya átültetés, illetve egyéb sebészeti eljárások.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az előző fejezetben felsorolt készítmények közül a kortikoszteroid tartalmú szemcseppek érhetők el támogatottan, ugyanakkor ezek hosszútávú alkalmazása mellékhatásai miatt nem javasolt. A különböző műkönyvek nem támogatottak. Ciklosporin tartalmú szemcsepp készítmények (0,05%) magisztrális úton elérhetők.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a műkönyv kezelés a komparátor terápia. A TêF kiemeli, hogy az Ikervis legutóbbi, 2017-es értékelése óta a műkönyvek már nem érhetők el támogatottan.

A Kérelmező a lokálisan alkalmazott kortikoszteroidokat nem tekinti potenciális komparátor terápiának, mivel ezek alkalmazása hosszútávon nem javasolt. A ciklosporin-kezelés következtében csökkenő szteroidhasználatot másodlagos megtakarításként kezeli. Ugyanakkor a kérelemben is szerepel, hogy „Súlyos keratitis esetén mindenképpen gyulladásgátló kezelésre van szükség és a betegségmódosító hatóanyagok használata azért fontos, mert a szteroidkezelés alternatíváját jelentik.”

Összességében a komparátor-választás limitációkkal rendelkezik, és nem teljeskörű. A műkönyvek támogatottságának hiánya következtében a költséghatékonysági következtetések limitációkkal értelmezhetők. A TêF megjegyzi, hogy válogatott esetekben az Ikervis terápia a kortikoszteroid-kezelés, illetve a 2.1. fejezetben felsorolt egyéb terápiák (pl. könnypont elzárás), továbbá a magisztrálisan elérhető, ciklosporin tartalmú szemcseppek alternatíváját jelentheti.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti.

Az Ikervis készítmény hatásosságát és biztonságosságát két 6 hónapos, multicentrikus, randomizált, kettős vak, vivőanyag-kontrollos, fázis III. klinikai vizsgálatban (SANSIKA, SICCANOVE) értékelték, felnőtt, száraz szem betegségben (DED) szenvedő betegek körében.

A pivotális SANSIKA vizsgálatba 246, súlyos DED-ben szenvedő résztvevőt válogattak be. A betegek 2:1 arányban kerültek a napi egyszeri Ikervis (n=154) és a vivőanyag (n=91) terápiás karokra. A vizsgálat primer végpontja a kombinált CFS-OSDI válaszára (cornealis fluorescein festődés és a szubjektív tüneteket jellemző index-szám), mely azon betegek

aránya, akik legalább 2 pont növekedést értek el a CFS skálán, és legalább 30% javulást a tünetekben (OSDI) 6 hónap alatt. Eredmények: A kombinált CFS-OSDI válaszaránya 28,6% és 23,1% volt a CsA és a vivőanyag csoportokban, a különbség nem szignifikáns ($p=0.326$). A CFS pontszám csökkenése szignifikánsan nagyobb mértékű volt a CsA karon a 3. és 6. hónapban ($p = 0,024$ és $p = 0,037$). A szemfelszíni gyulladás mértékét jellemző sejtfelszíni HLA-DR expresszió csökkenése szignifikánsan nagyobb mértékű volt a CsA csoportban ($p=0,021$). Az egyéb, másodlagos végpontokon mér eredmények nem különböztek szignifikánsan a két vizsgálati csoportban. A vizsgálat *post-hoc analízise* során a kombinált CFS-OSDI válaszaránya minimális CFS pontnövekedését 2-ről 3-ra emelték, így a válaszadók aránya szignifikánsan nagyobb volt a CsA csoportban (18,8% vs. 7,8%, $p=0,016$). Összességében a betegek *jól tolerálták* a terápiát. A leggyakoribb mellékhatás a becseppentés helyén fellépő fájdalom volt. A vizsgálat 6 hónapos, nyílt elrendezésű *kiterjesztésében* 207 beteg vett részt, mindannyian CsA terápiával folytatták a vizsgálatot (CsA/CsA és vivőanyag/CsA csoport). Összességében elmondható, hogy a korábban javulást mutató értékek megtartottak voltak, vagy további javulás volt megfigyelhető.

A SICCANOVE vizsgálatba 489, közép- és súlyos DED-ben szenvedő beteget vontak be. A betegek 1:1 arányban kerültek a CsA illetve vivőanyag karokra. Elsődleges kombinált végpontként a CFS (7 pontos módosított Oxford skála) pontszámában történő változást jelölték meg a 6. hónapig, illetve a globális oculáris diszkomfort értékelése VAS skálán történt. Eredmények: Az elsődleges, kombinált végpontban nem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között. A CFS átlagos javulása szignifikánsan nagyobb mértékű volt a CsA csoportban ($p=0,009$). Az okuláris diszkomfort hasonlóan javult a két vizsgálati karon. Az egyéb, másodlagos végpontokon mér eredmények nem különböztek szignifikánsan a két vizsgálati csoportban. A vizsgálat *post-hoc analízise* során a súlyos szemfelszíni károsodást mutató betegek esetében (CFS=4) szignifikánsan nagyobb volt azon betegek aránya, akiknél a CFS ≥ 2 és az OSDI pontszám $\geq 30\%$ javulást mutatott ($p=0.003$). Azon betegek esetében, akiknél a kiindulási CFS ≥ 3 és OSDI ≥ 23 , szignifikáns előny mutatkozott a CsA javára a válaszadók aránya (CFS vált ≥ 2 , $p=0,047$), átlagos CFS változás ($p=0.009$), illetve a CFS-OSDI responderek aránya ($p=0,049$) tekintetében. Súlyos keratitisben szenvedő betegek esetében (CFS =4 a kezdetekkor), a CFS-OSDI responderek aránya szignifikánsan magasabb volt (32,6% vs. 7,1%, $p=0,003$), illetve további szignifikáns előny mutatkozott az átlagos CFS változás ($p=0.002$), a lissamin-zöld festődés ($p = 0,003$), Schirmer-teszteredmények ($p = 0,047$), CFS válaszadók aránya ($p=0,011$), a CFS=0 (complete corneal clearing) pontszámot elérők aránya ($p=0.028$), illetve a HLA-DR expresszió medián változása ($p<0.05$) tekintetében. Okuláris *mellékhatás* az esetek 42,6% és 26,8%-ában fordult elő a CsA és vivőanyag csoportokban. A súlyos mellékhatások előfordulása nem szignifikánsan, de gyakoribb volt a CsA csoportban (34,7% vs. 16%). A leggyakoribb mellékhatás az irritáció.

A két vizsgálat *poolozott analízise* során az összetett CFS-OSDI választ vizsgálták a teljes analízis csoport (FAS), súlyos száraz szem betegségben szenvedő teljes analízis csoport

(severe FAS, CFS 4 és OSDI>23), Sjögren teljes analízis csoport (Sjögren's FAS) és súlyos Sjögren teljes analízis csoportokban. A CFS-OSDI reszponder arány szignifikánsan nagyobb volt a CsA csoportban, mint a vivőanyag csoportban mind a FAS (21,6% vs. 13,1%, $p=0,015$), mind a Severe FAS (29,5% vs. 18,3%, $p=0,038$) és Súlyos Sjögren (23,4% vs. 9,4%, $p=0,03$) populációt tekintve, míg a Sjögren's FAS alpopulációt vizsgálva a különbség nem volt szignifikáns (19,2% vs. 11,6%, $p=0,109$). A szemfelszíni HLA-DR expresszió változása alapján a CsA szignifikánsan hatásosabban csökkentette a gyulladást ($p=0,002$).

4.2. Relatív hatásosság és az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A hatásosságra vonatkozó és az egészség-gazdaságtani elemzés alapjául szolgáló eredményeket a SANSIKA és SICCANOVE vizsgálatokból, az eredmények poolozott analíziséből és metaanalíziséből, illetve post-hoc analíziseiből származnak, ezeket teljes terjedelmében a Kérelmező nem mellékelte a kérelemhez.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a ciklosporin terápia alapesetben a műkönyv terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy Markov-típusú globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 3 havi ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, SANSICA és SICCANOVE vizsgálatok meta-analízise, valamint post-hoc analízise alapján készítették el. Az elemzés eredményei elérhetők a Gougerot-Sjögren szindrómás betegek alcsoportjára külön is.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a NEAK forgalmi adatok alapján készített retrospektív valós életbeli adatelemzésből (RWDA), valamint az elsődleges végpontok tekintetében a 0,1% hatóanyagtartalmú ciklosporin A-t (CsA) a könnypótló vivőanyaggal összevető SANSICA és SICCANOVE poolozott vizsgálatából (meta-analíziséből) és post-hoc analíziséből származnak. Az alapeseti beállítás során a ciklosporin karon reszponder betegeknek az Ikervis-t kiváltó betegek tekinthetők, a terápiás válasz definíciója nem tisztázott. A műkönyv karon a post-hoc analízis szerint reszponder betegeknek azok számítanak, akik a CFS-skálán legalább 2 pontos javulást, a szemfelszíni betegséget jellemző index (OSDI) alapján, pedig a tünetek legalább 30%-os javulását érték el.

A reszponder és nem-reszponder betegek között meghatározták azok arányát (10%-30%), akik szteroid kezelésben részesültek, ennek hatását kizárólag költségoldalon számolták el.

A modell állapotai a terápia indítás, reszponder és nem-reszponder fázis, átmeneti könnycsatorna elzárás, végleges könnycsatorna elzárás és halál. A kezelési időt mindkét vizsgálati karon két külön exponenciális modell segítségével kalkulálták. A hasznossági adatok a SANSIKA és SICCANOVE meta-analíziséből és post-hoc elemzésből nyert adatokból származnak, az erőforrás-felhasználási mintázatok a NEAK Publikus Gyógyszertörzs (PUPHA) finanszírozói adatbázis-elemzéséből, valamint fekvőbeteg adatbázisából származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a ciklosporin terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,096 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a műkönyv komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően a ciklosporin terápia műkönyvvel szemben alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A ciklosporin kezelés a korábbi beadvány szerint meghatározott listaár mellett is költséghatékonynak tekinthető.

A ciklosporin terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a reszponder állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a ciklosporin terápia esetében a várható XXX%- XXX% - XXX% - XXX%-os piaci részesedést figyelembe véve az 1., 2., 3., és 4. év végére rendre 400 - 800 - 1 200 és 1 300 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a ciklosporin listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. A valós életbeli adatelemzés alapján meghatározott medián kezeléssel töltött idő (6 hónap) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben ciklosporin esetén XXX Ft, alcsoporthoz függően a Kérelmező által benyújtott RWDA alapján meghatározott arányú reszponder (45,5%) betegek esetén XXX Ft, míg a nem-reszponder betegek esetén XXX Ft. A komparátor műkönyv esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a ciklosporin terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX - XXX - XXX - XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, amely tisztán gyógyszerköltség. A nettó kasszahatás nem került külön számszerűsítésre az elemzés keretein belül, mivel a komparátor terápia nem támogatott, így a bruttó és nettó költségvetési hatás megegyezik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A készítmény klinikai vizsgálatait során a primer végponton (kombinált CFS-OSDI válaszarány) nem mutatkozott szignifikáns különbség a CsA és a vivőanyag csoportok között, ami leginkább a végpont szubjektív komponensére (okuláris diszkomfort) vezethető vissza. Ennek oka lehet a vivőanyag önmagában meglévő hatásossága, illetve hogy a DED egy heterogén betegség, ahol a mérhető jelek és súlyosság nem korrelál a tünetekkel. Bár a kezelések közötti különbség mérsékelt volt, a CHMP a különbséget klinikailag jelentősnek, az Ikervis szemfelszíni gyulladást csökkentő hatását relevánsnak tekintette.

A másodlagos végpontokon és a post-hoc analízisek során megállapított, ciklosporin nyújtotta előnyök klinikai jelentősége bizonytalansággal terhelt.

A klinikai vizsgálatok során az Ikervis csökkentette a gyulladás objektív jeleit, ugyanakkor a szubjektív tüneteket érdemben nem befolyásolta, ami negatív hatással lehet a betegek adherenciájára.

A komparátor-választás limitációi:

- A műkönyvek támogatottságának hiánya következtében a költséghatékonysági következtetések limitációkkal értelmezhetők.
- Válogatott esetekben az Ikervis terápia a kortikoszteroid-kezelés, illetve a 2.1. fejezetben felsorolt egyéb terápiák (pl. könnypont elzárás), továbbá a magisztrálisan elérhető, ciklosporin tartalmú szemcseppek alternatíváját jelentheti.

Mind a CFS, mind az OSDI elismert és validált végpont, azonban ezek kombinációjának érvényessége ismeretlen, nem tisztázott, hogy a CFS-OSDI válasz klinikailag releváns végpont lenne, és kérdéses, hogy mekkora a releváns válaszküszöb (NICE).

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészségnyereség egyik legjelentősebb forrásaiként egy poolozott metaanalízist és post-hoc analízist használtak fel, melyeket teljes terjedelmében nem mellékelte a kérelemhez. Ezeket a TéF célzott irodalomkutatással nem tudta beazonosítani, így a megállapított költséghatékonysági konklúzió jelentős bizonytalansággal terhelt.

Az elemzés egy másik fő korlátja, hogy nincs konzisztensen alkalmazott válaszdefiníció, illetve, hogy az elemzésbe vont források vizsgálati populációja alapvetően különbözik.

Jelentős különbség mutatkozik a Kérelmező által az Ikervis karon a bemutatott metaanalízis és post-hoc analízis, valamint a modellben végül alkalmazott RWDA eredményei között a terápiás választ tekintve, az eltérés okát evidenciákkal nem indokolták.

A komparátornak választott műkönnny nem érhető el a rutinszerű finanszírozás keretében a támogatott gyógyszerek között, ami miatt a költséghasznossági modell eredményei limitációkkal értelmezhetők.

Az elemzésben modellezett karok mellékhatásai nem lettek számszerűsítve. Ez a limitáció nem jelentős, a bemutatott szenárióelemzés szerint a konklúzióra nézve nem jelentős hatású.

A valós terápián töltött időtartam nem meghatározható. Az RWDA eredményeire épített következtetések a szakértői validáció miatt bizonytalansággal terheltek, a klinikai vizsgálatban pedig kizárólag 12 hónapos időszakra vonatkoztatva állnak rendelkezésre adatok.

8. Nemzetközi kitekintés

A **NICE** véleménye alapján a ciklosporin javasolható alternatíva műkönnnyekkel végzett kezelés ellenére nem enyhülő szemszárazságban szenvedő felnőttek súlyos keratitiszének kezelése céljából. Az **SMC** szintén javasolja az alkalmazását az említett indikációban. A **HAS** értékelése alapján az Ikervis klinikai haszna nem elegendő a támogatásához szemszárazságban szenvedő felnőttek súlyos keratitiszének kezelése esetében, kivéve a Gougerot-Sjögren szindrómához társuló eseteket, melyeknél a műkönnnyel történő kezelés nem elegendő. Az **NCPE** gyorsított eljárás során nem javasolta a teljes értékelés elvégzését. A **CADTH** értékelése során a kérelem visszavonásra került. Az **IQWiG** és **ICER** irodák honlapján a releváns indikációban értékelés nem volt azonosítható.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az Ikervis terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte nem igazolható a műkönnny terápia komparátorhoz viszonyítva a CFS-OSDI végponton. Ugyanakkor a terápia hatásosan csökkentette a szemfelszíni gyulladás objektív jeleit.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza, a súlyos szemszárazság kezelésére alkalmazható terápiás lehetőségek limitáltak.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a ciklosporin alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsított a műkönnny szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott kérelmezői elemzés alapján a kérelmezett

terápia a műkönny komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron alapesetben költséghatékonyak tekinthető.

Azonban a Technológia-értékelő Főosztály által feltárt bizonytalansági tényezők korlátozzák az egészség-gazdaságtani elemzés döntés-előkészítési célú felhasználását, illetve befolyásolhatják az alapesetben kapható költséghatékonyági konklúziót. A bemutatott, nem kellően alátámasztott tudományos bizonyítékok a többlet-egészségnyereség mértékét felülbecsülhetik, így a terapia többletelőnyéhez viszonyított releváns költségek mértéke nem megítélhető.

A ciklosporin társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.