

Refusjonsrapport

Ciklosporin (Ikervis) til behandling av alvorlig keratitt ved tørt øye-sykdom

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

25-02-2016

Statens legemiddelverk

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (Blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)



OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for ciklosporin øyedråper 1mg/ml (Ikervis) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av alvorlig keratitt hos voksne pasienter med tørt øye-sykdom som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger.

Bakgrunn:

Tørt-øye sykdom forekommer ofte hos eldre pasienter med bindevevssykdommer eller revmatiske sykdommer som Sjøgrens syndrom. De fleste pasienter behandles med kunstig tårevæske i kombinasjon med betennelsesdempende legemidler ved behov. Alvorlig keratitt hos pasienter med tørt-øye sykdom krever aktiv og langvarig behandling. Konsekvenser av sykdommen kan være alvorlige, og føre til betydelig nedsatt livskvalitet og arbeidsevne, og i ytterste konsekvens blindhet grunnet arrdannelse. Det finnes ikke kurativ behandling.

Legemiddelverket har vurdert søknad om forhåndsgodkjent refusjon av Ikervis øyedråper (ciklosporin 1mg/ml) til behandling av pasienter med tørt-øye sykdom, som har utviklet alvorlig keratitt, og som ikke responderer på standard behandling. Søkeren antar at inntil 650 pasienter kan behandles årlig med ciklosporin øyedråper.

Søkeren har levert systematisk oversikt av klinisk dokumentasjon i henhold til våre anbefalinger. Bare en studie er relevant for beslutningen [1]. SANSIKA var en randomisert kontrollert studie med 245 pasienter som ble behandlet med ciklosporin 1mg/ml øyedråper eller med øyedråper med kun bærer (placebo). Begge grupper har brukt tårevæske ved behov. Resultater ved 6 måneders kontroll viste moderat effekt på enkelte sekundære endepunkter (CFS og HLA-DR) knyttet til reduksjon av skader på hornhinne og graden av betennelse [1]. Effektstørrelse tilsvare minimum av det som defineres som klinisk relevant.

Det er ikke dokumentert at behandlingen påvirker pasientens livskvalitet sammenlignet med kunstig tårevæske eller at Ikervis reduserer/ forhindrer alvorlige komplikasjoner av sykdommen over lengre tid utover studieperioden på 12 måneder. Resultater for det primære endepunktet definert som sammensatt utfall av CFS «Corneal fluorescein Staining» og ODSI «Ocular Surface Disease Index» var ikke statistisk signifikante.

Helseøkonomisk analyse er utført med Markov modell og bygger på kliniske data fra SANSIKA studien. Legemiddelverket har godtatt søkers modellstruktur. Resultater fra base-case viser en merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Ikervis, sammenlignet med placebo, på 216 000 kroner, samtidig som sannsynlighet for at IKER ligger i dette området er på 41 %. Legemiddelverket mener at flere av forutsetninger i analysen er usikre og selv små endringer har stor betydning for beregning av IKER.



25.02.2016

15/09879-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ David Mwaura

side 4 av 29

Legemiddelverket mener at IKER vil være på om lag 400 000 kroner (61 % sannsynlighet) eller høyere.

Søker har tilbudt en refusjonspris (AUP 907,50 og 2 738,80 kroner for henholdsvis 30 og 90 pakninger) som er noe lavere enn gjeldende maksprisen. Dette øker sannsynligheten for at IKER er under 300 000 per kvalitetsjusterte leveår, noe som er innenfor det som regnes for kostnadseffektiv behandling gitt moderat alvorlighet av sykdommen.

En kostminimeringsanalyse mot Restasis øyedråper som er et uregistrert legemiddel med ciklosporin 0,05 % som refunderes i dag etter individuell søknad til HELFO (individuell stønad) viser potensiale for betydelig besparelse ved overgang til Ikervis øyedråper som har godkjent indikasjon. Om lag 300 pasienter får i dag behandling med Restasis på godkjenningfritak.

Vedtak:

Ikervis (ciklosporin 1mg/ml øyedråper) innvilges forhåndsgodkjent refusjon for indikasjonen: behandling av alvorlig keratitt hos voksne pasienter med tørt øye-sykdom som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger.

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av alvorlig keratitt hos voksne pasienter med tørt øye-sykdom som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-40	Behandlingskrevende tørre øyne	223, 153	-40	Behandlingskrevende tørre øyne	223, 153

Vilkår:

- 223 - Refusjon gjelder alvorlig keratitt hos pasienter med tørre øyne ved Sjøgrens syndrom eller andre revmatiske sykdommer, sekundært til andre lidelser eller medikamenter, og idiopatisk tørre øyne.
-Nedsatt tåreproduksjon eller -kvantitet eller staining skal være påvist ved tear break-up time (BUT), Schirmers test eller korneafarging.
- 153 -Behandlingen skal være instituert av spesialist i øyesykdommer, revmatologi eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.



Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG.....	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 ALVORLIG KERATITT HOS PASIENTER MED TØRT ØYE-SYKDOM	7
1.1 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	7
1.2 BEHANDLING AV TØRT ØYE SYKDOM MED ALVORLIG KERATITT	8
1.2.1 Behandling med ciklosporin (Ikervis).....	8
1.2.2 Behandling med komparator	9
1.2.3 Pasientgrunnlag	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR CIKLOSPORIN (IKERVIS).....	10
2.1 SANSIKA STUDIEN	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	12
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen	13
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV CIKLOSPORIN (IKERVIS)	14
3.1 KOSTNADS-MINIMERINGS ANALYSE (HOVED ANALYSEN)	14
3.2 KOSTNAD-NYTT ANALYSE (SUPPLERENDE ANALYSE)	14
3.3 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	15
3.3.1 Analyseperspektiv	16
3.3.2 Pasientpopulasjonen.....	16
3.3.3 Intervensjon og sammenligningsalternativ	16
3.3.4 Diskontering	16
3.3.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)	16
3.3.6 Kostnader (input data)	18
3.4 RESULTATER	19
3.4.1 Effekt/helsenytte/QALYs, Kostnader, Kostnadseffektivitet.....	19
3.5 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSE	20
3.6 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	22
3.6.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	22
3.6.2 Modellstruktur	23
3.6.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	23
3.6.4 Kostnadsdata	23
3.6.5 Resultater av analysen.....	23
3.6.6 Sensitivitetsberegninger.....	24
3.7 KOSTNADSMINIMERINGS ANALYSE.....	24
3.8 OPPSUMMERING	24
4 DISKUSJON	25
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	25
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	26
6 KONKLUSJON	28
7 REFERANSER	29



25.02.2016

15/09879-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ David Mwaura

side 6 av 29

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Santen Pharma AB
Preparat:	Ikervis
Virkestoff:	Ciklosporin
Indikasjon:	Behandling av alvorlig keratitt hos voksne pasienter med tørt øye-sykdom som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger.
ATC-nr:	S01XA18
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 23-07-2015
	Saksbehandling startet: 30-07-2015
	Vedtak fattet: 25-02-2016
	Opphold i saksbehandlingen 19 dager
	Saksbehandlingstid: 191 dager



1 BAKGRUNN

1.1 Alvorlig keratitt hos pasienter med tørt øye-sykdom [2, 3]

Tørre øyne kan skyldes nedsatt tåreproduksjon eller at tårene ikke kommer til de steder de skal fukte grunnet feilfordeling av tårevæsken eller lammelser i øyemuskulaturen. Nedsatt tåreproduksjon kan skyldes naturlige aldersforandringer, bivirkninger, bindevevssykdommer og revmatiske sykdommer som Sjøgrens syndrom. Tørt øye-sykdom starter ofte som en mild konjunktivitt med mukøst sekret som utvikler seg til epitelskader med økende smerter og ubehag. Pasienter med tørt øye-sykdom har økt risiko for keratitt (hornhinnebetennelse) som kan medføre arrdannelser på øyet og nedsatt syn eller blindhet på grunn av skader på øyets overflate. Kunstige tårevæsker er standard behandling av tørt øye-sykdom og refunderes allerede i dag. Sykdommen er kronisk og medfører økt risiko for komplikasjoner inkludert keratitt.

1.1 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Ikervis er indisert til behandling av pasienter med tørt-øye sykdom med alvorlig keratitt som ikke responderer på standard behandling. Alvorlig keratitt krever aktiv og langvarig behandling. Konsekvenser av sykdommen kan være alvorlige, og føre til betydelig nedsatt livskvalitet og arbeidsevne, men det er stor individuell variasjon i sykdomsforløpet.

Alvorlighetsgraden av alvorlig keratitt hos pasienter med tørt øye-sykdom på gruppenivå, når man tar hensyn til dagens standardbehandling, er underbygget av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som «Quality Adjusted Life Expectancy» (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå [4, 5]. Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling er basert på søkers innsendte helseøkonomiske modell –se kap. 3

Beregningene tar utgangspunkt i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder på ca. 61 år, som har tørt øye-sykdom og alvorlig keratitt, og som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger. Tallene er usikre og må tolkes forsiktig.

Tabell 1: Beregninger av alvorlighetsgrad basert på søkers basecase resultater og 30års livsperspektiv

Alder	61
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	16,93
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	15,38
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	1,55
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	9 %



Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 1,55 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 9 %. Sammenlignet med alvorlighetsberegninger for andre pasientgrupper¹, kan alvorlig keratitt og tørt øye-sykdom i denne pasientgruppen klassifiseres som en sykdom med moderat alvorlighetsgrad. Standardbehandling er definert som tåreerstatning alene. For nærmere informasjon om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se [6].

Faglig kriterier alvorlighet: Tørt øyesykdom med alvorlig keratitt er en moderat alvorlig sykdom.

1.2 Behandling av tørt øye sykdom med alvorlig keratitt [7, 8]

Behandlingsmål er gjenopprettelse av den beskyttende tårefilmen for å forhindre komplikasjoner. Tørt øye sykdom pga. nedsatt tåreproduksjon behandles fortrinnsvis med kunstig tårevæske, betennelsesdempende midler og tårepunktsplugger. Perorale tetracykliner, øyedråper med kortikosteroider eller ciklosporin kan redusere betennelsen og sår dannelsen på øyets overflate. Det brukes også tårestimulerende preparater som autologt serum. Legemiddelet Diquafosol (p2y2- reseptoragonist) kan stimulere til endogen slim- og lipidproduksjon og styrke barrierefunksjonen, men er ikke markedsført i Europa. Tårepunktsplugger kan begrense avløpet av tårevæske fra øyekroken til nesen slik at øyet holdes fuktig. Denne løsningen brukes bare hos en liten gruppe pasienter (1 %).

Faglige kriterier: Pasienter med alvorlig keratitt har behov for gjentatt behandling over en langvarig periode.

1.2.1 Behandling med ciklosporin (Ikervis)

Det finnes per i dag to ulike øyepreparater med ciklosporin til human bruk, Ikervis ®1mg/ml og Restasis® 0,05%. Ikervis 0,1 % øyedråper har fått markedsføringstillatelse i Europa og i Norge. Restasis øyedråper er ikke godkjent av EMA men kan fås på godkjenningens fritak og brukes i dag av om lag 300 pasienter.

Ikervis har indikasjon: behandling av alvorlig keratitt hos voksne pasienter med tørt øye-sykdom som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger. Behandlingen må initieres av en øyelege eller helsepersonell kvalifisert i oftalmologi [9].

Dosering (Voksne): Den anbefalte dosen er én dråpe Ikervis én gang daglig som skal påføres det (de) berørte øyet (øynene) ved sengetid. Respons på behandling bør revurderes minst hver 6. måned.

Virkningsmekanisme

Ciklosporin (ciklosporin A) er et syklisk polypeptid med immunmodulerende og immunsuppressive egenskaper og betennelsesdempende virkning. Det er vist at ciklosporin hemmer produksjonen og/eller frisetting av pro-inflammatoriske cytokiner, inkludert interleukin 2 (IL-2) eller T-cellevekstfaktor (TCGF). Hos pasienter med tørt øye-sykdom blir ciklosporin etter okulær administrasjon passivt absorbert inn i T-lymfocytinfiltrater i kornea og konjunktiva.

¹ Eksempelvis har tilsvarende beregninger for metastatisk brystkreft, klassifisert som meget høy alvorlighetsgrad, gitt APT på ca. 19 QALY og RPT på ca. 88 %.



Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkninger med ciklosporin er okulære og av mild til moderat alvorlighetsgrad. De vanligste bivirkningene i kliniske studier var øyesmerter (19 %), øyeirritasjon (17,8 %), tåreflod (6,2 %), okulær hyperemi (5,5 %) og øyelokkerytem (1,7 %) som vanligvis var forbigående og skjedde under inndrypping. Smerte på inndryppingsstedet var en ofte rapportert lokal bivirkning av ciklosporin [9].

Faglig kriterier- Det er dokumentert at Ikervis har effekt i relevant populasjon med akseptabel sikkerhetsprofil.

1.2.2 Behandling med komparator

Det finnes ingen effektiv behandling av alvorlig keratitt hos pasienter med tørt øye-sykdom. Kunstig tårevæske brukes for å bl.a. smøre øyets overflate, fortynne tårefilmen, nedsette konsentrasjonen av betennelsesstoffer i tårefilmen og erstatte stoffer som mangler i tårefilmen. Ved behov kan kortikosteroider eller antibiotika brukes i kortere perioder for å redusere betennelsen. Restasis øyedråper med 0,5 % ciklosporin er et ikke registrert legemiddel som brukes i norsk klinisk praksis.

1.2.3 Pasientgrunnlag

Produsenten har anslått at om lag 600 pasienter årlig vil kunne behandles med Ikervis. Dette er pasienter med tørt øye sykdom og med alvorlig keratitt som ikke responderer på standard behandling med kunstig tårevæske.



2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR CIKLOSPORIN (IKERVIS)

Effekten og sikkerheten av Ikervis (ciklosporin 1mg/ml) hos voksne med tørt øyesykdom med keratitt ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, kliniske studier [1, 10]. Begge studiene (SANSIKA[1] og SICCANOVE [10]) sammenlignet effekten av ciklosporin øyedråper 1mg/ml med bærer (placebo) i produktet hos pasienter med tørt-øye sykdom med keratitt som ikke ble hjulpet av behandling med kunstig tårevæske alene.

Legemiddelverket mener at den mest relevante studien for beslutningen om generell refusjon er SANSIKA studien fordi denne studien bare inkluderte pasienter med alvorlig keratitt, som er i tråd med søkt indikasjon. SICCANOVE studien inkluderte også pasienter med moderat keratitt. Vi beskriver derfor nærmere kun SANSIKA studien. Data fra denne studien er videre brukt i den helseøkonomiske analysen. Tabell 2 beskriver studien, se under.

2.1 SANSIKA studien

Tabell 2: SANSIKA studien

	Studie: SANSIKA[1]
Design	RCT, kontrollert
Pasientpopulasjon	N = 245 Tørt øye-sykdom (DED*) med alvorlig keratitt definert som: • Corneal Fluorescein Staining (CFS) skåre 4 (modifisert Oxford skala), • Schirmer test skåre ≥ 2 mm/5 min. og < 10 mm/5min • Ocular Surface Disease Index (OSDI) ≥ 23
Intervensjon	Ciklosporin øyedråper 1 mg/ml x 1 gang daglig + kunstig tårevæske
Komparator	Øyedråper med bærer (placebo) + kunstig tårevæske
Utfallsmål	Responsrate som andel pasienter med endring fra baseline i sammensatt endepunkt CFS-OSDI ved 6 mnd. Respons på CFS-OSDI var definert som: - Min. 2 poeng forbedring i CFS skala - $\geq 30\%$ forbedring i OSDI Sekundære endepunkter: CFS bedring > 2 poeng) Oxford modifisert skala OSDI bedring $> 30\%$, bedring i okulært ubehag VAS $> 30\%$, CFS > 2 poeng og global acular discomfort improvement (VAS) $\geq 30\%$, Schirmer skåre, EQ-5D, EQ-5D VAS skåre, CFS og OSDI responsrate, korneal og konjunktival staining, bruk av kunstig tårevæske, mm.
Resultat	Resultat var ikke statistisk signifikant for det primære utfallsmålet. Responsrate i ciklosporingruppen var på 29% (44/154) vs. 23 % (21/91) i kontrollgruppen; (p=0,326) ikke statistisk signifikant. Ingen forskjell i EQ-5D summary index og EQ-5D VAS fra baseline til 6 mnd i gruppene, eller mellom gruppene. Statistisk signifikant forskjell i utfall relatert til betennelsesdempende effekt: HLA-DR**- reduksjon fra baseline (p=0,021) i favør av ciklosporin CFS (modifisert Oxford skala) viste statistisk signifikant forskjell i favør av ciklosporin ved 3 mnd. -1,51 vs. -1,13 (p = 0,024) og 6 mnd. kontroll – 1,76 vs. – 1,41 (p = 0,037)

*DED: «Dry-eye-disease»

**HLA-DR: Human Leukocyte Antigen-DR

SANSIKA var en 12 måneders, dobbelt-blind kontrollert studie. Studien var delt i to deler: del 1 (efficacy) effektdata av ciklosporsrin ved 6 mnd (N =245) og del 2 (sikkerhet ved langtidsbruk) en «open-label» 24 ukers utvidelse av del 1(N=207) med totalt inntil 12



måneder oppfølging. Inkluderte pasienter hadde tørt øye-sykdom med alvorlig keratitt definert som en CFS-skår (Corneal Fluorescein Score) på 4 på den modifiserte Oxford skala, en Schirmer skåre på 2 -10 mm og Ocular Surface Disease Index (OSDI) skåre på 23 eller mer. Totalt 245 pasienter ble randomisert til behandling med én dråpe med Ikervis eller 1 dråpe bærer daglig ved sengetid i 6 måneder. Pasienter randomisert til bærergruppen byttet til Ikervis etter 6 måneder (24 uker extension studie).

Det primære endepunktet var andelen av pasienter med endring fra baseline i det sammensatte endepunktet CFS-OSDI etter 6 måneder. Responsen var definert som minst to poeng forbedring av keratitt på CFS skala og min. 30 % forbedring av symptomer målt med OSDI. Det ble også rapportert resultater fra en rekke sekundære utfall (tabell 1) ved 1 + 3 + 6 måned. I tillegg til pasientrapportert livskvalitetsendring fra baseline (EQ-5D).

Bivirkninger var rapportert separat for lokale og systemiske reaksjoner.

Resultater effektmål

Resultatet var ikke signifikant for det primære utfallsmålet som andelen respondere målt som kombinert bedring i CFS (min. 2 poeng) og OSDI (min. 30% bedring) ved 6 måneder. Andelen respondere i Ikervis-gruppen var 28,6 %, sammenlignet med 23,1 % i kontrollgruppen ($p=0,326$).

De fleste sekundære utfall var ikke statistisk signifikante.

- Den gjennomsnittlige endringen fra basislinje i den 100-punkts OSDI-skalaen var -13,6 med Ikervis og -14,1 med bærer ved måned 6 ($p=0,858$)
- Det ble heller ikke observert noen forbedring med Ikervis sammenlignet med bærer ved 6 måneders kontroll for andre sekundære endepunkter, inkludert skår for øyeubehag, Schirmer-test, samtidig bruk av kunstig tårevæske, utprøverens totalvurdering av effekt, TBUT (Tear Film Break-Up Time), farging med lissamingrønt, og tåreosmolaritet.
- Det ble ikke observert noen betydelig forskjell i forbedring av symptomer på OSDI, VAS og CFS-VAS skalaen ved bruk av Ikervis sammenlignet med bærer etter videre 6 måneders behandling selv om responsrater har økt i begge grupper.

Statistisk signifikante forskjeller var dokumentert kun for følgende sekundær utfallsmål:

- Reduksjon i den okulære inflammasjonen vurdert med Human Leukocyte Antigen-DR (HLA-DR) ved 6 mnd. i favør av Ikervis ($p=0,021$). Dette tyder på at ciklosporin har en betennelsesdempende effekt.
- CFS (modifisert Oxford skala) endring fra baseline ved 3. mnd og 6 mnd. (justert mean) med henholdsvis -1,51 vs. -1,13, $p = 0,024$ og -1,76 vs. -1,42, $p = 0,037$.

Bivirkninger

- Vanligst rapporterte bivirkninger var moderate og mindre alvorlige knyttet til lokal irritasjon av øye, øyesmerter, øyelokk ødem, kløe, rødhet. Om lag 12 % seponerte behandlingen i aktiv gruppe mot 10% i kontrollgruppen. Det er ikke vist at ciklosporin øyedråper har systemisk effekt. Behandlingen er godt tolerert med hovedsakelig lokale bivirkningsreaksjoner.



- Det er mangel på data fra langtidsoppfølging utover 12 måneders oppfølging fra studiene.

Helserelatert livskvalitet

Endringer i pasientens livskvalitet ble målt ved bruk av både sykdomsspesifikk instrument NEI-VFQ – 25 (National Eye Institutt Visual Function Questionnaire) og generisk EQ-5D. Resultater fra pasientrapportert endringer fra baseline over tid ved bruk av NEI-VFQ-25 viste tilsvarende effekt i begge armer ved 6 måneder samtidig som sammensatt skåre i mean NEI-VFQ-25 over tid økte i begge grupper. Det var ingen forskjell i endringer fra baseline på EQ-5D SI (summary index) og EQ-5D VAS skåre ved 6 måneder hverken mellom armene eller i behandlingsarmene.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) 2

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Pasienter inkludert i SANSIKA var 61 år i gjennomsnitt, med aldersspredningen fra 23-87år og 85 % var kvinner. Samtlige pasienter var diagnostisert med tørt øye-sykdom og hadde fått alvorlig keratitt med utilstrekkelig respons på behandling med kunstig tårevæske. En tredjedel av pasientene hadde Sjögrens syndrom.

Pasientpopulasjonen anses som representativ for aktuell norsk populasjon.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Ciklosporin har betennelsesdempende egenskapet og kan være et relevant alternativ til pasienter har utilstrekkelig respons på kunstig tårevæske og utvikler alvorlig keratitt. Restasis øyedråper med ciklosporin 0,5 % er tatt i bruk i norsk klinisk praksis selv om legemiddelet ikke har markedsføringstillatelse. Det er få andre medikamentelle alternativer til denne pasientgruppen og det finnes ingen kurativ behandling.

Behandlingstid med ciklosporin på 6 måneder i SANSIKA studien, gjenspeiler anbefalinger i SPC. I studien brukes ciklosporin øyedråper 1 mg/ml sammen med kunstig tårevæske.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Komparatoren er bærer i Ikervis øyedråper (cetalkonium klorid) som ikke er kommersielt tilgjengelig og er heller ikke vurdert med hensyn på effekt i relevant pasientgruppe. Sammenligningen er dermed lite relevant for klinisk praksis. Det kan ikke utelukkes at bærer også kan ha effekt utover tårevæske erstatning men dette er ikke dokumentert. Hvis dette er tilfelle er valg av bærer som komparator i en effektstudie en konservativ tilnærming.

Valg av komparator er gjort i henhold til anbefalinger fra EMA og begrunnes med mangel på annen relevant alternativ behandling. Øyedråper med kortikosteroider brukes i kortere perioder, men dokumentasjon i relevant pasientgruppe er mangelfull.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome



Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Respons ble målt ved hjelp av en kombinasjon av OSDI (Ocular Surface Disease Index) og CFS (Corneal Fluorescein Staining) instrumenter, dvs. en OSDI forbedring fra baseline på minst 30%, samt en CFS forbedring fra baseline på 2 poeng eller mer. Selv om både OSDI og CFS er anerkjente og validerte utfall for måling av hhv. symptomer og hornhinneskade, så er det sammensatte endepunktet slik det ble bruk i studien ikke validert. Det er dermed usikkert om CFS-OSDI respons slik den ble definert av utprøver har klinisk relevans. Terskel for respons/ ikke respons som ble brukt i SANSIKA er heller ikke validert.

For den samlede populasjonen i SANSIKA ble det observert en statistisk signifikant forbedring i CFS (hornhinne skader) og i reduksjon i HLA-DR (betennelsesdempende effekt) i favør av IKERVIS ved 6 mnd. kontroll. Effektstørrelsen i disse utfallene oppfyller krav til minimum effekt for klinisk relevans. SANSIKA studien klarte ikke å vise superioritet for ciklosporin vs. kunstig tårevæske for definert primær utfallsmål i studien.

Kliniske eksperter i utredninger fra NICE³ og SMC⁴ har argumentert for at denne moderate effekten av Ikervis er klinisk relevant. Denne pasientgruppen ikke har et annet behandlingstilbud («unmet-need»). [11, 12].

Senere post-hoc analyse ble utført for pasienter med 3 poeng forbedring i CFS skala og minst 30 % reduksjon i OSDI, og resultater av denne analysen var statistisk signifikant. Resultater fra den åpne «extension» studien (del 2) viser at effekten av behandlingen i begge gruppene var vedvarende over tid. CFS-OSDI responsrate økte med tiden i begge gruppene 39,1% i ciklosporin armen vs. 38 % i kontroll (pasienter som fikk bærer i første 6 mnd.)

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Studien SANSIKA er av god metodologisk kvalitet og med lav risiko for bias for effektdelen. Dette fordi studien er randomisert, kontrollert og dobbeltblindet, det var ingen forskjeller av betydning mellom armene. Utførte analyser er presentert som ITT «Intention to Treat». LOCF (Last Observation Carried Forward) ble brukt for å supplere manglende data. Resultater er presentert både separat for del 1 og 2 av studien, og samlet. Del 2 av studien er utført med åpen design og dermed potensielt mer utsatt for bias.

I studien sammenlignes effekten av ciklosporin øyedråper med effekten av øyedråper med kun bærer. Valg av bærer som komparator kompliserer tolkning av resultater (ekstern validitet) fordi dette er en ikke-eksisterende behandling og dermed ikke et reelt alternativ i klinisk praksis. Dette er begrunnet med mangel på annen standard behandling for aktuell pasientgruppe og er gjort i henhold til anbefalinger fra EMA/CHMP.

³ National Institute for Health and Care Excellence

⁴ Scottish Medicines Consortium



3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV CIKLOSPORIN (IKERVIS)

Søker har utført to analyser: en kostnads-minimerings analyse (hoved analyse) mot uregistrert ciklosporin (Restasis) som brukes i Norge for samme pasientpopulasjon som Ikervis, og en kostnad-nytte analyse for Ikervis pluss kunstig tåreerstatning sammenlignet med kunstig tåreerstatning alene hos pasienter over 18 år med tørt øye-sykdom og alvorlig keratitt.

3.1 Kostnads-minimerings analyse (hoved analysen)

Legemiddelkostnaden for Restasis kan variere fra apotek til apotek gitt at legemidlet står under godkjenningfritak⁵, noe som betyr at apotekene kan ha pris med inntil 25 % variasjon. Legemiddelverket har oppdatert søkers analyse. Gjennomsnittlig legemiddelkostnad for Restasis ble beregnet basert på forbruksdata for 2015 fra Farmastat. Beregningene viser at Restasis 30 pakning i gjennomsnitt kostet 2 598 kroner (AUP).

Tabell 3: Årskostnad per pasient

	Pakning	Dosering per dag	Kostnad	Årskostnad
Ikervis	90	1	2 739	10 955
Restasis	30	2	2 598	62 352
				-51 397

Beregningen over viser at Ikervis er et mye billigere alternativ til behandling av tørt øye-sykdom pasienter med alvorlig keratitt. Bruk av Ikervis istedenfor Restasis vil lede til en besparelse på ca. 51 000 kroner per pasient per år.

Kostnadseffektiviteten av Restasis mot kunstig tåreerstatning er ikke vurdert fra før.

3.2 Kostnad-nytte analyse (supplerende analyse)

For å kunne anslå kostnadseffektiviteten av Ikervis har søker utført en kostnad-nytte analyse for Ikervis pluss standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene hos pasienter over 18 år med tørt øye-sykdom og alvorlig keratitt. Kunstig tåreerstatning angis som dagens standardbehandling ved alvorlig keratitt hos voksne pasienter med tørt øye-sykdom. Søker antar at komparatoren (bæreren) som ble brukt i hovedstudien SANSIKA⁶ tilsvarer kunstig tåreerstatning. I analysen beregnes kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og inkrementell kostnadseffektivitets ratio (IKER).

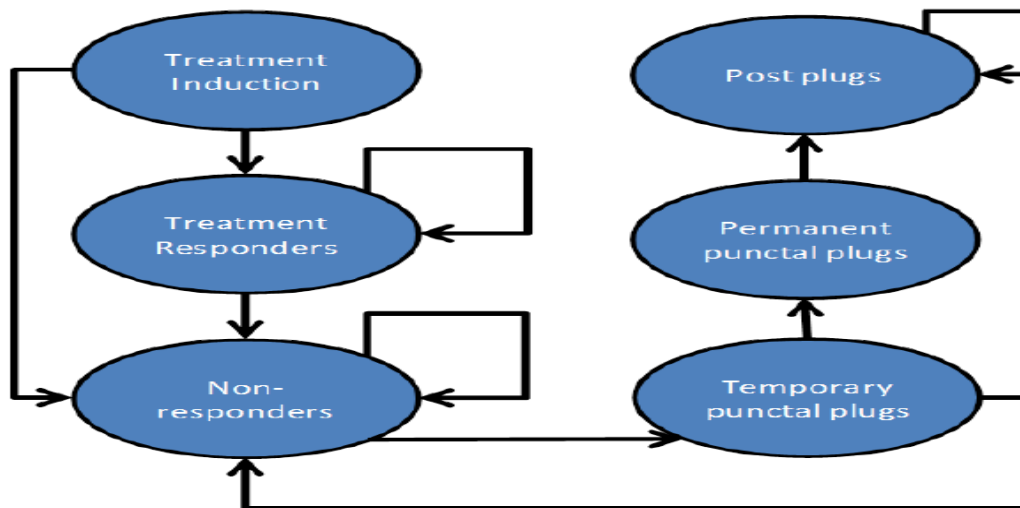
⁵ http://www.legemiddelverket.no/godkjenning_og_regelverk/godkjenningsfritak/Sider/default.aspx

⁶ Bæreren inneholdte tilsetningsstoffet cetalkonium klorid og er ikke kommersielt tilgjengelige.

3.3 Modell, metode og forutsetninger

Den presenterte modellen er en kohort-basert Markov modell med en sykluslengde på tre måneder.

Figur 1: Modellstruktur



De to første syklusene ligner del 1 av SANSIKA studien. Modellen er designet for å plukke opp forbedringer på respons (OSDI og CFS målinger) fra baseline i tillegg til reduksjon i samtidig bruk av kunstig tårevæske mellom respondere og ikke-respondere.

Figur 1 viser 6 av de 7 helsetilstandene i modellen. Alle pasienter har en risiko for tilstanden død (som ikke vises i figuren).

- Behandlingsinduksjon
- Respondere
- Ikke-respondere
- Midlertidige plugger
- Permanente plugger
- Post plugger
- Død

Alle pasienter går inn i modellen i helsetilstanden behandlingsinduksjon hvor de får seks måneders behandling med enten ciklosporin pluss kunstig tårevæske eller kunstig tårevæske alene. Søker mener at valget av seks måneder, som er basert på den randomiserte del av SANSIKA studien, også gjenspeiler norsk klinisk praksis.

Respons måles ved hjelp av en kombinasjon av OSDI og CFS instrumenter, dvs. en OSDI forbedring fra baseline på minst 30%, samt en CFS forbedring fra baseline på 2 poeng eller mer. Respondere i slutten av hver syklus fortsetter med behandlingen i påfølgende syklus inntil behandlingen ikke er effektiv lenger, dvs. at aktivbehandling opphøres.



Sannsynlighetsdata for dette er hentet fra 6 måneders sannsynligheter for seponering i SANSIKA studien, og konvertert til 3 måneders sannsynligheter (syklus-lengde).

For en liten andel av pasienter blir midlertidige plugger brukt. En del av disse pasientene får behandlingen gjort permanent dersom de svarer godt til midlertidige plugger. Resten av pasientene går tilbake til å bruke kunstig tårevæske alene. Det antas i modellen at pasientene som behandles med pluggene ikke vil ha behov for tåreerstatning.

Risiko for død antas å være representativt for den generelle befolkningen i Norge og er behandlingsarm uavhengig.

3.3.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv hvor direkte kostnader er inkludert samt indirekte kostnader knyttet til produktivitetstap. I sensitivitetsanalyser er indirekte kostnader utelatt –se kap. 3.4.

Tidsperspektivet brukt i hovedanalysen er 30 år med mulighet for kortere tidsperspektiver testet i sensitivitetsanalyser.

3.3.2 Pasientpopulasjonen

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i SANSIKA studien og gjenspeiler den godkjente indikasjonen for ciklosporin dvs. pasienter med alvorlig keratitt og tørt øyesykdom som ikke får effekt av tåreerstatning.

3.3.3 Intervensjon og sammenligningsalternativ

Modellen sammenligner ciklosporin 1mg/ml en gang daglig pluss kunstig tåreerstatning versus kunstig tåreerstatning alene.

Ekstrapolering i modellen utover studieperioden er basert på en antagelse om at alle ikke-død overgangssannsynligheter for både respondere og ikke-respondere er konstant over tid.

3.3.4 Diskontering

Det anvendes en diskonteringsrate på 4 % per år for både kostnader og helseeffekter. Dette er i henhold til bestemmelser fra Finansdepartementet og norske retningslinjer for helseøkonomiske analyser.

3.3.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt- og sikkerhetsdata i modellen er hentet fra bla. SANSIKA studien, litteratur og antagelser.

Effekt

Effektdata brukt i modellen er basert på responsraten i primær endepunkt ved 3 og 6 måneder i SANSIKA studien for både intervensjonen og komparatoren.



Responsrater for ciklosporin og kunstig tåreerstatning er vist i tabellene under. De to tabellene er hentet fra søknaden.

Tabell 4: Responsrater

Item	Value	Source
Probability of Response AT + Ikervis (3 months)	0,225	SANSIKA
Probability of Response AT + Ikervis (6 months)	0,328	SANSIKA
Probability of Response AT (3 months)	0,135	SANSIKA
Probability of Response AT (6 months)	0,24	SANSIKA

I mangel på norske data brukes rapportert kirurgisk prosedyrebruk fra Sverige (0,01) fra Clegg 2006. Vanligste prosedyren som utføres ved kirurgi er okklusjon (enten midlertidig eller permanent) [13, 14].

Modellen har en tre måneders sannsynlighet for kirurgi i en gitt syklus. Hvis en pasient reagerer godt på midlertidig okklusjon, blir permanente plugger satt inn i neste modell syklus. De endelige sannsynlighetene er gitt i tabellen nedenfor. Pasienter som ikke får respons gjenopptar bruken av kunstige tårevæsker. I modellen antas det at permanent okklusjon er 100% effektiv, noe som reduserer bruk av kunstige tårevæsker til null.

Tabell 5: Responsrater for Kirurgi

Item	Value	Source
Probability of surgery	0,002	Clegg 2006
Probability of successful surgery	0,1	Assumption

I modellen fortsetter respondere ved slutten av den innledende seks måneders studieperioden med behandlingen. Ved slutten av hver påfølgende tre måneders syklus, blir respondere værende på behandling med mindre de ikke har respons på behandling lenger eller opphører behandlingen frivillig. De som slutter å respondere eller opplever bivirkninger slutter behandling med ciklosporin og går tilbake til standardbehandling (dvs. blir ikke-respondere). Sannsynlighetene for seponering/avbrudd i behandling er hentet fra SANSIKA studien og vises i tabellen under.

Tabell 6: Sannsynligheter for seponering/avbrudd

Item	Value	Source
Probability of treatment discontinuation (Ikervis)	0,056	SANSIKA
Probability of treatment discontinuation (AT)	0,063	SANSIKA

Tørt øye-sykdom antas ikke å ha noe innvirkning på risiko for død. Dødelighetsraten brukt i modellen er dermed lik raten for den generelle populasjonen uavhengig av behandlingsarm.



Helsenytte- livskvalitet

Livskvalitetsdata ble samlet i SANSIKA studien ved baseline og etter 6 måneder for alle pasienter ved hjelp av blant annet EuroQol 5-Dimension (EQ-5D). Dataene ble deretter delt mellom respondere og ikke-respondere for å kunne fange opp den inkrementelle fordel ved respons. Fordeler ved respons-relatert livskvalitet ble antatt å være konstant så lenge pasientene hadde behandlingsrespons.

Tabell 7: Helsenytte for respondere og ikke-respondere i hovedanalysen

Item	Value	Source
Response utility	0,738	SANSIKA
Non-response utility	0,66	SANSIKA
Difference in utility	0,078	SANSIKA

3.3.6 Kostnader (input data)

Direkte helsekostnader knyttet til ressursbruk i behandling av alvorlig keratitt hos pasienter med tørt øye-sykdom, samt helsekostnader knyttet til produktivitetstap på grunn av sykefravær, ble beregnet med utgangspunkt i SANSIKA studien. Alle kostnadene er angitt i norske kroner, 2015 prisnivå.

Det antas at alle pasienter i kohorten trenger behandling i begge øyne i hele modelleringsperioden.

Direkte kostnader

Legemiddelkostnadene brukt i søkers analysen er gjengitt under.

- Ikervis:749,92 (eks. mva.)
- AT (Artelac pakke med 60 ampuller 89,76 (eks. mva.). Det antas at en ampulle behandler begge øyne.

Tabell 8: Dosering for AT behandling

Item	Value	Source
AT drops per day (baseline) - AT	14,89	SANSIKA
AT drops per day (baseline) - Ikervis	14,89	SANSIKA
AT drops per day (baseline) - Non-responders	14,89	SANSIKA
AT drops per day (baseline) - Responders AT	7,32	SANSIKA
AT drops per day (baseline) - Responders Ikervis	6,34	SANSIKA
AT drops per day (baseline) - Non-responders	14,89	SANSIKA
AT drops per day - Temporary plugs	0	Assumption
AT drops per day - Permanent plugs	0	Assumption

Kostnadene for både midlertid eller permanent plugges ved kirurgi antas å være like og er hentet fra Helse direktoratet «Innsatsstyrt finansiering 2015».



Tabell 9: Kostnader ved kirurgi

Item	Value	Source
Cost for temporary plugs	13,517	Innsatstyrt finansiering 2015, DRG 41O Operation on cornea/sclera/extraocular structure, day surgery
Cost for permanent plugs	13,517	Innsatstyrt finansiering 2015, DRG 41O Operation on cornea/sclera/extraocular structure, day surgery

Indirekte kostnader

Data om tapte arbeidsdager for pasienter med tørt øye-sykdom brukt i modellen er hentet fra en amerikansk studie[15]. Søker begrunner dette med mangel på tilsvarende data for Norge.

Kostnader ved produktivitetstapet ved tørt øye-sykdom ble estimert ved å multiplisere antall tapte arbeidsdager med gjennomsnittlig daglig lønn i Norge. Dette er anslått til å være 2 952 kroner, noe som tilsvarer 4 280 kroner per syklus. Data om gjennomsnittlig daglig lønn i Norge er hentet fra Statens Legemiddelverk.

Produksjonstap er inkludert kun for pasienter yngre enn 67 år som er standard pensjonsalder i Norge.

Tabell 10: Tapte arbeidsdager

Item	Value	Source
Lost working days per cycle for patients with severe DED	3,55	[15], assumptions
Lost working days per cycle for responders to Ikervis	2,1	[15], assumptions
Difference in lost working days between responders and non-responders	1,45	[15], assumptions

3.4 Resultater

Resultater vist i dette kapitlet er fra søkers analyser.

3.4.1 Effekt/helsenytte/QALYs, Kostnader, Kostnadseffektivitet

Tabell 11: Resultater fra basecase-analysen

	Ikervis	AT	Δ
Cost			
Trial 0-3 months	3 112 kr	999 kr	2 113 kr
Trial 3-6 months	3 108 kr	997 kr	2 111 kr
Maintenance	17 937 kr	3 792 kr	14 144 kr
Temporary punctal plugs	8 336 kr	8 526 kr	-190 kr
Permanent punctal plugs	824 kr	843 kr	-19 kr
Non-responders	170 108 kr	174 024 kr	-3 916 kr
Productivity costs	77 027 kr	83 010 kr	-5 983 kr



Total (undiscounted)	280 452 kr	272 191 kr	8 261 kr
Total (discounted)	199 043 kr	191 830 kr	7 213 kr
QALYs			
Undiscounted	15,42	15,38	0,040
Discounted	9,77	9,73	0,033

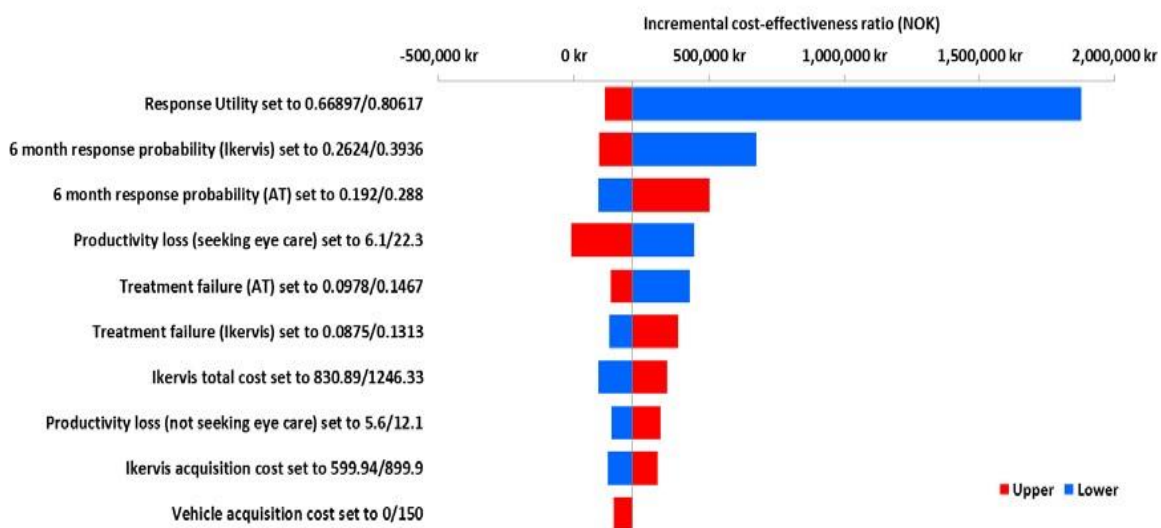
Som en ser av resultatene i tabell 8 oppnådde pasienter behandlet med ciklosporin pluss standardbehandling totalt 9,77 QALYs mens pasienter som fikk standardbehandling alene fikk 9,73 QALYs, noe som resultere i en inkrementell gevinst på 0,033 QALYs per pasient.

Merkostnaden ved Ikervis pluss standardbehandling var 7 213 kroner per pasient per år. Med overnevnte helsegevinster og både direkte og indirekte kostnader for begge behandlingsarmene blir inkrementell kostnad per QALY (IKER) på 216 851 kroner. Når indirekte kostnadene ikke blir tatt med i basecase analysen øker IKER til 379 445 kroner.

3.5 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Søker har foretatt både enveis og probabilistiske sensitivitetsanalyser. Tornado diagram under viser at søkers modell/resultater er mest sensitiv for; nyttevekter, 6 måneders respons for Ikervis pluss standardbehandling, produktivitetstap samt manglende respons (ingen-respons).

Figur 2: Tornado diagram som viser deterministisk resultater for de 10 viktigste parameterne



Resultater basert på post-hoc analysen fra SANSIKA

Søker har også kjørt analysen med respons basert på en post hoc-analyse av SANSIKA studien. I denne analysen ble en OSDI forbedring fra baseline på minst 30%, samt en CFS



25.02.2016 15/09879-6 Seksjon for legemiddelrefusjon/ David Mwaura side 21 av 29
forbedring fra baseline på 3 eller 4 poeng brukt. Tabellen under viser resultatene fra denne analysen som ga en IKER på 54 172 kroner.

Tabell 12: Resultater av Respons fra Post-hoc analysen

Costs	Ikervis	AT	Δ
Total (undiscounted)	286 063 kr	283 944 kr	2 119 kr
Total (discounted)	204 313 kr	202 369 kr	1 944 kr
QALYs			
Undiscounted	15,367	15,325	0,042
Discounted	9,725	9,689	0,036

Tidsperspektiv

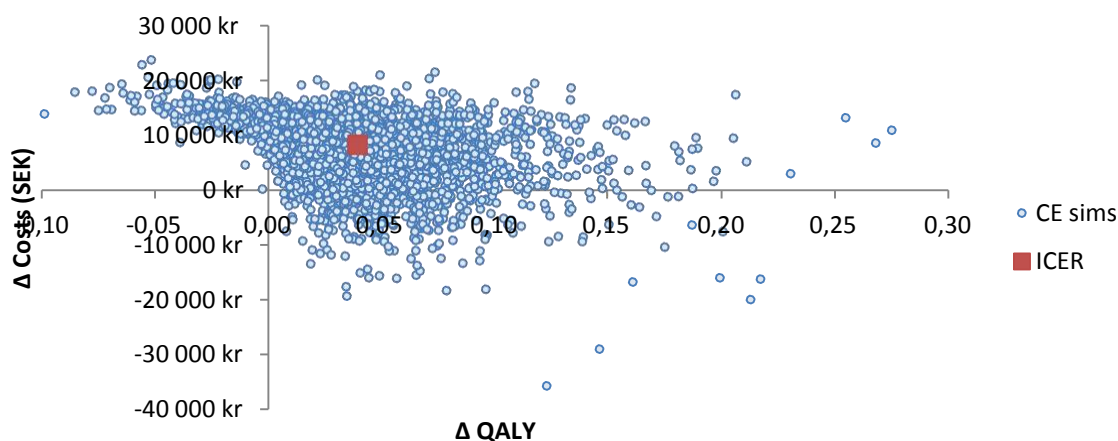
Søker testet forskjellige tidsperspektiver i modellen som vist i tabellen under. Resultatene viser at tidsperspektiv betyr lite for resultatene. Dette kan delvis forklares med at modellstrukturens antagelse om at alle ikke-død overgangssannsynligheter for både respondere og ikke-respondere er konstant over tid.

Tabell 13: Sensitivitetsanalyse av tidsperspektiv

Analysis	ICER	Range
Base case result, 30 year time horizon	216,851	
Time horizon, 1 year	N/A Ikervis is dominant	N/A
Time horizon, 5 years	217,164	313
Time horizon, 10 years	219,588	2,737
Time horizon, 15 years	217,255	404
Time horizon, 20 years	216,601	-250

Probabilistisk sensitivitetsanalyse

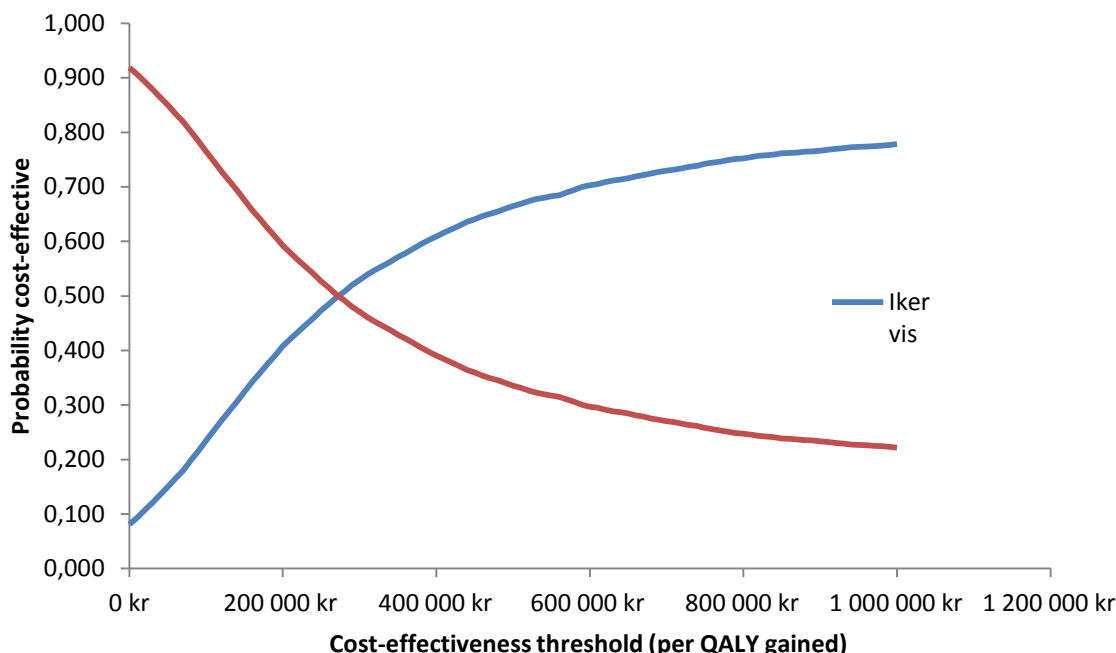
Figur 3: Resultater fra probabilistisk sensitivitetsanalyse etter 5 000 iterasjoner



⁷ PSA: Probabilistisk Sensitivitets Analyse



Figur 4: Kostnadseffektivitet-akseptabilitets PSA⁷ kurven for intervensjonen vs. Komparator



Kostnadseffektivitet-akseptabilitets kurven (CEAC) viser 60,9 % sannsynlighet for at IKER vil være under en betalingsvillighet på 400 000 kroner. En betalingsvillighet på 200 000 kroner gir en sannsynlighet på 40,8 %.

3.6 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.6.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Pasientpopulasjon i modellen er basert på studiepopulasjon i SANSIKA studien og er i samsvar med godkjent bruksområdet.

Ciklosporin øyedråper 0,05 % er allerede tatt i bruk i norsk klinisk praksis. Kirurgi er en siste utvei for en veldig liten andel pasienter (1 %) når det gjelder norsk klinisk praksis.

I modellen brukes kunstig tårevæske som komparator. Dette avviker fra studien SANSIKA hvor det ble brukt bærer som komparator. Søker har valgt å likestille effekt av Ikervis bæreren⁸, i den kliniske studien med kunstig tåreerstatninger. Dette ble gjort fordi bæreren er ikke kommersielt tilgjengelig. Denne tilnærmingen er sannsynligvis konservativ fordi Ikervis-bæreren kan ha bedre effekt enn kunstig tåreerstatning. I klinisk praksis behandles pasienter med kortikosteroider eller antibiotika for å redusere betennelse, men det finnes ikke tilstrekkelig datagrunnlag for å utføre en analyse med disse som komparator.

Resultater fra SANSIKA studien brukes i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket vurderer at analysen er relevant mht populasjon og intervensjon. For sammenlikningsalternativ (komparator) og utfallsmål, se diskusjonen i kap.2.2

⁸ Ikervis bærer ikke er kommersielt tilgjengelig



3.6.2 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen som relevant. Modellen er transparent når det gjelder muligheten til å kunne følge forutsetningene, men semi-transparent når det gjelder muligheten til å kunne justere ulike inputverdier.

Det antas konstant respons over tid i begge armene i modellen. SANSIKA studien har resultater kun for 12 måneder og vi mangler langtidsoppfølging til å kunne validere denne antagelsen. Dette er ikke testet i sensitivitetsanalysen.

3.6.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Estimatene for helsenytte brukt i modellen ble samlet i SANSIKA studien ved baseline og etter 6 måneder for alle pasienter ved hjelp av EQ-5D. Legemiddelverket mener at bruk av EQ-5D data som ble samlet i hovedstudien gir vanligvis god kvalitet på data brukt i kostnadseffektivitetsanalysen. Det er ingen andre livskvalitetsstudier med EQ-5D utført med pasientpopulasjon som tilsvarer populasjonen i SANSIKA. Det betyr at vi kan ikke validere resultater mot eksterne kilder. Baseline helsenytte for pasienter med alvorlig tørt øye sykdom i SANSIKA studien på 0,66 er imidlertid sammenlignbar med vektene rapportert i Schiffman et al. 2003 (0.62-0.72) alvorlig øyesykdom [16].

Sensitivitetsanalyser gjort av søkeren viser at nytteverdien for respondere har størst effekt på IKER. Når denne nytteverdien ble variert mellom 0,67 og 0,81, varierte IKER for ciklosporin pluss kunstige tårer sammenlignet med kunstige tårer alene fra 115 079 kroner til 1 875 267 kroner per vunnet QALY. Dette viser at usikkerhet rundt effektestimatet brukt i analysen er høy.

3.6.4 Kostnadsdata

Søker har brukt i modellen en høyere dosering av kunstig tårevæske for respondere som får komparatorbehandling (7,32) vis a vis respondere som får Ikervis (6,34). Data fra SANSIKA studien viser at det var en progressiv reduksjon i bruk av kunstig tårevæske hos respondere i begge behandlingsarmene og at denne reduksjonen var lik i begge armene.

For å se hvilken betydning dette kan ha for resultatene har Legemiddelverket valgt å endre dosering av tårevæske til 7,32 i begge armene i modellen. Dette øker IKER i søkers resultater til 244 252 kroner.

Ellers vurderer Legemiddelverket kostnadsdataene brukt i modellen som plausible og representative for norske forhold.

De indirekte kostnadene forbundet med produktivitetstap er en viktig driver av resultatene i modellen. Disse kostnadene ble hentet fra amerikansk studie i mangel på relevante norske data og er derfor usikre. IKER øker med ca. 56 % (379 445 kroner) når indirekte kostnadene ikke er tatt med i basecase analysen.

3.6.5 Resultater av analysen

Legemiddelverket vurderer søkers analyse som relativt transparent men sensitivitetsanalyser indikerer usikkerhet rundt effektestimatet.



Legemiddelverket anser det som mest sannsynlig at IKER vil ligge rundt 400 000 kroner, noe som er utenfor det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling for moderat alvorlig sykdom. Vi har ikke utført en ny basecase analyse basert på endrede forutsetninger, men vi har kun endret på flere enkelte parameterne i søkers analyse for å belyse usikkerheten.

3.6.6 Sensitivitetsberegninger

Etter Legemiddelverkets vurdering har søker gjort relevante sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket mener at søker burde ha testet forskjellige effektrater over tid istedenfor å anta konstant responsrate over tid og teste ulike tidsperspektiver med konstant effektrate. Antagelsen om konstant effektrate over tid kan være grunnen til at tidsperspektivet i analysen har veldig lite innvirkning på resultatet selv om det varieres med 10 eller 20 år.

3.7 Kostnadsminimerings analyse

Søkeren har utført en kostnadsminimeringsanalyse mot Restasis øyedråper. Analysen er utført som direkte prissammenligning med en antatt effektlikhet, men uten dokumentasjon for effektlikhet. Søkers beregninger viser at årskostnaden per pasient for Ikervis (10 918,4 kroner) vil være mye lavere enn for Restasis (58 632 kroner).

Kostnadseffektivitet av Restasis øyedråper mot kunstig tårevæske er ikke kjent.

3.8 Oppsummering

Søkeren har redusert prisen i løpet av saksbehandlingen og gjeldende refusjonspris er i bedre samsvar med forventet nytte av behandlingen. Legemiddelverket anser det som mest sannsynlig at kostnad per kvalitetsjusterte leveår ved behandling med Ikervis pluss kunstig tåreerstatning vil være på om lag 300 000 kroner, som er noe høyere enn hovedresultater fra søkers analysen, men fortsatt innenfor det som vanligvis anses for kostnadseffektiv behandling for moderat alvorlig sykdom.

Resultater fra kostminimerings analyse viser at Ikervis vil være et betydelig billigere alternativ til uregistrert ciklosporin øyedråper som brukes i dag.



4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Ciklosporin øyedråper til behandling av alvorlig keratitt refunderes i dag etter individuell søknad til HELFO (individuell stønad). Ikervis som de første ciklosporin øyedråper har fått godkjent markedsføringstillatelse (MT) i Norge, og er underlagt overvåkingsprosedyre for preparater med godkjent MT i Norge. Legemiddelverket ser verdien av å bruke legemidler med godkjent indikasjon som er markedsført i Norge framfor et uregistrert preparat. Bruk av et registrert legemiddel sikrer i tillegg pasientene forutsigbarhet i forhold til leveranser og pris.

Det er sannsynlig at Ikervis vil fortrenge bruken av det uregistrerte legemiddelet Restasis. Ciklosporin øyedråper refunderes i dag etter individuell søknad til HELFO (individuell stønad).

Legemiddelverkets samlede vurdering er at ciklosporin (Ikervis) oppfyller alle de fire faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon i hht. Legemiddelforskriften § 14.13:

- i. Alvorlig keratitt hos voksne pasienter med tørt øye-sykdom som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger anses for en moderat alvorlig sykdom
- ii. Medikamentell behandling er langvarig
- iii. Effekten hos definert populasjon er vurdert som klinisk relevant, selv om dokumentasjonen bygger kun på sekundære endepunkter
- iv. Behandling med Ikervis er kostnadsbesparende i forhold til kostnader for alternativ behandling med Restasis.



5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har beregnet budsjettkonsekvenser av å ha ciklosporin (Ikervis) på forhåndsgodkjent refusjon. Søker antar at Ikervis vil fortrenge et uregistrert preparat (Restasis) som har samme virkestoff (ciklosporin) som Ikervis og som selges på godkjenningsfritak.

Ifølge informasjon som søker har hentet fra legemiddelverket er det i dag ca. 600 pasienter som angir at de har mottatt Restasis. Søker har innhentet salgsdata for Restasis som viser et månedlig salg på 500-600 emballasjer med 30 pakk en-dose beholdere. Dette gir ca. 300 pasienter per år gitt at Restasis doseres to ganger daglig. Søker antar at antall pasienter per år ikke vil overstige ■■■.

Doseringen av Ikervis brukt i beregningen er en endosebeholder per dag, noe som gir ca. ■■■ stykker per år. Beregningen er gjort basert på 90 pakning med AUP på ■■■■■.

Tabell 14: UTEN forhåndsgodkjent refusjon - Antall pasienter

	2015	2016	2017	2018	2019
Ikervis	■■■■■				
Restasis					
Total					

Tabell 15: Utgifter (årlige utgifter per pasient * antall pasienter per år)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ikervis	■■■■■				
Restasis					
Total					

Tabell 16: MED forhåndsgodkjent refusjon - Antall pasienter

	2015	2016	2017	2018	2019
Ikervis	■■■■■				
Restasis					
Total					

Tabell 17: Utgifter (Årlige utgifter per pasient * antall pasienter per år)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ikervis	■■■■■				
Restasis					
Total					



Tabell 18: Budsjettvirkning

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budsjettvirkning					

Søkers beregninger viser at årskostnaden per pasient for Ikervis (██████ kroner) vil være mye lavere enn for Restasis (██████ kroner). Beregningene antyder at Ikervis vil erstatte Restasis uavhengig av refusjonsstatus. I tillegg antas det i beregningen at pasientpopulasjonen totalt vil vokse med █████ pasienter (> 50 %) hvis Ikervis får refusjonsstatus. Søkers budsjettberegninger gir en total budsjettvirkning på om lag █████ millioner kroner i året 5. Dette er i hovedsak på grunn av en større pasientpopulasjon. Fortrengingen av Restasis gir en besparelse for folketrygden i årene █████.

Legemiddelverket anser søkers antagelse om at budsjettet for Restasis i år 1 vil være om lag █████ millioner som høyt. Legemiddelverket har utført egne beregninger basert på faktisk forbruk i 2015 ved å bruke data fra Farmastat for Restasis.

Forbruksdata fra Farmastat viser at det ble solgt 6 870 Restasis-enheter i 2015, noe som gir en årskostnad på █████ kroner (██████ kroner AUP i gjennomsnitt for en 30 pakning). Dette er mye lavere enn søkers antagelse om årskostnaden ved Restasis i 2015 (██████). Data fra Farmastat viser også at kun 15 Ikervis-enheter (██████ kroner) ble solgt i 2015. Dette er i hovedsak fordi Ikervis ble markedsført først fra 1. november 2015.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i søkers budsjettberegninger og antar samme pasientforhold som i søkers analyse når det gjelder pasientstørrelsen, men ikke den samme fortrengingen. Dette er fordi Legemiddelverket forventer at fortrengingen vil skje umiddelbart siden det gis ikke lenger godkjenningfritak hvis det finnes et alternativ med markedsføringstillatelse (MT). Dette betyr også at Legemiddelverket ikke har testet andre mulige forhold når det gjelder pasientpopulasjonen, for eksempel andel pasienter som bruker enten Ikervis eller Restasis et helt år osv.

Søker har valgt å tilby en lavere legemiddelpris. Den nye refusjonsprisen gir en merkostnad som Legemiddelverket anser for å være innenfor det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling for moderat alvorlig sykdom.

Ikervis øyedråper vil være et betydelig billigere alternativ til uregistrert ciklosporin øyedråper 0,05 % (Restasis) som brukes i dag.



25.02.2016

15/09879-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ David Mwaura

side 28 av 29

6 KONKLUSJON

Det er sannsynliggjort at behandling med ciklosporin øyedråper 1mg/ml (Ikervis) er kostnadseffektiv med ny refusjonspris, gitt sykdommens alvorlighetsgrad.

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften.

Statens legemiddelverk, 25-02-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Saksutredere
Krystyna Hviding
David Mwaura



7 REFERANSER

1. Leonardi, A., et al., *The Effect of Ikervis®(1mg/mL Ciclosporin cationic emulsion) on severe keratitis in Patients with Dry Eye Disease Participating in a Phase III study*. Acta Ophthalmologica, 2015. **93**(S255).
2. Legehåndboka. Keratoconjunctivitis sicca <http://legehandboka.no/oye/tilstander-og-sykdommer/hornhinnen/keratoconjunctivitis-sicca-3631.html>. Available from: <http://legehandboka.no/oye/tilstander-og-sykdommer/hornhinnen/keratoconjunctivitis-sicca-3631.html>.
3. Legemiddelhåndbok, *Tørt øye/xerophthalmi*. 2015.
4. Burström, K. and C. Rehnberg. *Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002*. 2006; Available from: [http://www.folkhalsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%2002%20\(2006_1\).pdf](http://www.folkhalsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%2002%20(2006_1).pdf).
5. SSB. *Dødelighetstabeller, 2010*. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
6. Arneberg, F. *Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO*. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
7. *The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)*. Ocul Surf, 2007. **5**(2): p. 75-92.
8. Pflugfelder, S.C., *Antiinflammatory therapy for dry eye*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(2): p. 337-42.
9. SPC.
10. Buggage, R., et al., *The effect of Cyclokate®(unpreserved 0.1% cyclosporine cationic emulsion) on corneal involvement in patients with moderate to severe dry eye disease participating in a phase III, multicenter, randomized, controlled, double-masked, clinical trial*. European Journal of Ophthalmology, 2011(SOE 2011 abstracts).
11. NICE, *Ciclosporin for treating dry eye disease that has not improved despite treatment with artificial tears*. 2015.
12. Scottish Medicines Consortium, *Ciclosporin 1mg/ml (0.1 %) eye emulsion (Ikervis)*. 2015.
13. Clegg, J.P., et al., *The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists*. Ophthalmic epidemiology, 2006. **13**(4): p. 263-274.
14. Ervin, A.M., R. Wojciechowski, and O. Schein, *Punctal occlusion for dry eye syndrome*. The Cochrane Library, 2010.
15. Yu, J., C.V. Asche, and C.J. Fairchild, *The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis*. Cornea, 2011. **30**(4): p. 379-387.
16. Schiffman, R.M., et al., *Utility assessment among patients with dry eye disease*. Ophthalmology, 2003. **110**(7): p. 1412-1419.