



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CICLOSPORINUM

INDICAȚIE: *Tratamentul cheratitei severe la pacienții adulți cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale*

Data depunerii dosarului

24.06.2021

Numărul dosarului

11649

PUNCTAJ: 60 de puncte





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ciclosporinum
- 1.2. DC: Ikervis 1 mg/ml picături oftalmice, emulsie
- 1.3. Cod ATC: S01XA18
- 1.4. Data primei autorizări: 19 martie 2015
- 1.5. Deținătorul de APP: Santen Oy, Finlanda
- 1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	picături oftalmice, emulsie
Concentrație	1 mg/ml
Calea de administrare	oftalmică
Mărimea ambalajului	cutie cu 6 folii protectoare sigilate din Al a câte 5 recipiente unidoză din PEJD x 0.3 ml picături oftalmice , emulsie

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 25.10.2022

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambraj	450,44 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	15,01 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Ikervis 1 mg/ml picături oftalmice, emulsie

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul cheratitei severe la pacienții adulți cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale	Doza recomandată este de o picătură de IKERVIS în ochiul afectat sau în ambii ochi, o dată pe zi, înainte de culcare. Evaluarea răspunsului la tratament trebuie repetată cel puțin o dată la interval de 6 luni.	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici Grupul de pacienți vârstnici a fost studiat în studii clinice. Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică Efectul IKERVIS nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală. Totuși, nu sunt necesare măsuri speciale la aceste grupe de pacienți.

Copii și adolescenți IKERVIS nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece este recomandat în tratamentul cheratitei severe la pacienții adulți cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu lacrimi artificiale.



Medicamentul cu DCI Ciclosporinum având codul ATC L04AD01 este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022 fiind inclus în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,

- la Secțiunea C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință,,:
 - 1) G10 Leucemii, limfoame, aplazie medulară, gamapatii monoclonale maligne, mieloproliferări cronice și tumori maligne, sindroame mielodisplazice (poziția 14)
 - 2) G18 Poliartrita reumatoidă, artropatia psoriazică, psoriazis cronic sever și artrita juvenilă (poziția 5)
 - 3) G25 Boala cronică de rinichi - faza predializă (poziția 9)
 - 4) G27 Pemfigus (poziția 6)
- și la Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,,:
 - 1) P9.1: Transplant medular (poziția 35)
 - 2) P9.2: Transplant de cord (poziția 11)
 - 3) P9.3: Transplant hepatic (poziția 17)
 - 4) P9.4: Transplant renal, transplant combinat de rinichi și pancreas (poziția 22)
 - 5) P9.6: Transplant pulmonar (poziția 11)
 - 6) P9.7: Tratamentul stării posttransplant în ambulatoriu al pacienților transplantați (poziția 11).

Indicațiile terapeutice incluse în RCP pentru medicamentul cu DCI Ciclosporinum având codul ATC L04AD01 sunt următoarele:

1. Transplant de organe
2. Transplant de măduvă osoasă
2. Uveită endogenă
3. Sindrom nefrotic
4. Artrita reumatoidă
5. Psoriazis
6. Dermatita atopică.



Pentru evaluarea tehnologiei Ikervis a fost solicitată de către companie aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 7 din OMS 861/2014 actualizat, respectiv a „*Criteriilor de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*„.

Având în vedere indicația aprobată centralizat pentru medicamentul cu DCI Ciclosporinum, respectiv „*Tratamentul cheratitei severe la pacienții adulți cu xeroftalmie (Dry Eye Disease), care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale*„, precizăm următoarele aspecte:

- raportul DEWS (Dry Eye Workshop) definește Dry Eye Disease (DED) ca fiind o boală multifactorială a lacrimilor și a suprafeței oculare care se caracterizează prin simptome ca disconfort ocular, tulburări vizuale, instabilitatea filmului lacrimal cu posibile alterări ale suprafeței oculare. Este însoțită de creșterea osmolarității filmului lacrimal și inflamația suprafeței oculare.
- clasificarea etiologică cuprinde:
 - 1) DED datorită deficitului lacrimal:
 - sindromul de ochi uscat din sindromul Sjogren primar sau secundar
 - sindromul de ochi uscat non-Sjögren
 - ❖ afectarea glandei lacrimale primară sau secundară;
 - ❖ obstrucția canalelor glandei lacrimale principale și a glandelor accesorii;
 - ❖ hiposecreția reflexă prin blocarea reflexului senzorial sau a celui motor;
 - 2) DED datorat evaporării lacrimilor:
 - de cauză intrinsecă: disfuncția glandelor meibomiene sau blefarita posterioară; anomalii ale fantei palpebrale: exoftalmie, miopie; scăderea ratei clipitului determinată de boala Parkinson, privitul îndelungat la calculator sau la microscop;
 - de cauză extrinsecă: afectarea suprafeței oculare: deficitul de vitamina A, efectul local al conservanților (tratament topic îndelungat – anti glaucomatoase); purtarea lentilelor de contact; conjunctivitele alergice cronice.

În tabelul următor sunt prezentate cauzele etiologice majore ale sindromului de ochi uscat.

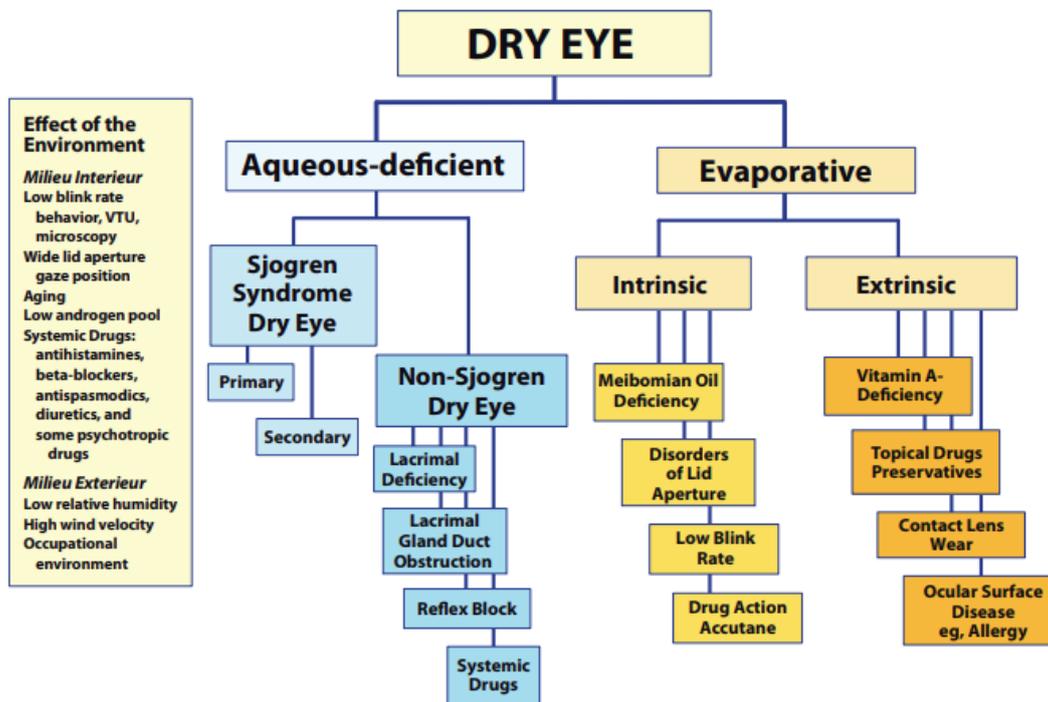


Figure 1. Major etiological causes of dry eye.

The left hand box illustrates the influence of environment on the risk of an individual to develop dry eye. The term "environment" is used broadly, to include bodily states habitually experienced by an individual, whether it reflects their "milieu interieur" or is the result of exposure to external conditions which represent the "milieu exterieur." This background may influence the onset and type of dry eye disease in an individual, which may be aqueous-deficient or evaporative in nature.

Aqueous-deficient dry eye has two major groupings, Sjogren syndrome dry eye and non-Sjogren syndrome dry eye.

Evaporative dry eye may be intrinsic, where the regulation of evaporative loss from the tear film is directly affected, eg, by meibomian lipid deficiency, poor lid congruity and lid dynamics, low blink rate, and the effects of drug action, such as that of systemic retinoids. Extrinsic evaporative dry eye embraces those etiologies that increase evaporation by their pathological effects on the ocular surface. Causes include vitamin A deficiency, the action of toxic topical agents such as preservatives, contact lens wear and a range of ocular surface diseases, including allergic eye disease. Further details are given in the text.

Extras din Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS) 2007

Potrivit DEWS, pacienților cu DED moderată până la severă li se recomandă tratamentul cu medicamente antiinflamatoare topice, cum ar fi steroizii și ciclosporina. Acest aspect este menționat în raportul european de evaluare a medicamentului IKERVIS (22 January 2015 EMA/CHMP/473489/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use).

Conform ghidului publicat în anul 2020 „EULAR recommendations for de management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies,, terapiile cu AINS și corticosteroizi cu utilizare oftalmică sunt recomandate pentru tratarea formelor severe ale sindromului Sjogren.

Amintim că în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu modificările și completările ulterioare, sunt listate DCI ale căror indicații permit administrarea în afecțiunea amintită la punctul 1.9 precum: Indometacinum, Dexamethasonum, Betamethasonum, Fluorometholonum.



Indicațiile aferente acestor DCI aprobate, conform RCP aflate în vigoare sunt:

1. pentru Indometacinum (Cod ATC: S01BC01) cu DC Indocollyre 1 mg/ml picături oftalmice, soluție: *„Profilaxia și tratamentul inflamațiilor polului anterior ocular în chirurgia oftalmologică, după traumatisme oculare și în toate situațiile în care este indicat tratamentul cu un antiinflamator nesteroidian,,*

2. pentru Dexamethasonum cu DC Maxidex 1mg/ml picături oftalmice, suspensie: *„Tratamentul afecțiunilor inflamatorii localizate la nivelul polului anterior al globului ocular și în toate situațiile în care este indicat tratamentul cu un antiinflamator steroidian: conjunctivite și blefaroconjunctivite alergice, keratite, sclerite și episclerite,,*

3. pentru Betamethasonum cu DC Ophtamesone 1 mg/ml picături oftalmice, auriculare, nazale soluție: *„Ophtamesone este indicat în alergiile și stările neinfectate ale ochilor, urechilor și nasului,,*

4. pentru Fluorometholonum cu DC Flumetol S 2 mg/ml picături oftalmice suspensie: *„Toate bolile inflamatorii ale segmentului anterior ale globului ocular și a anexelor sale: conjunctivite, blefaro-conjunctivite, keratite și kerato-conjunctivite, epicorneosclerite și sclerite, chalazion, pterigeum, dacriocistite, reacții inflamatorii post-operatorii,,*

Amintim că cele 3 DCI sunt încadrate în următoarele subliste și secțiuni din Listă:

1. DCI Indometacinum (Cod ATC: S01BC01) este listat în SUBLISTA C *„DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,* SECȚIUNEA C3 *„DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și lehuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință,,*

2. DCI Dexamethasonum (Cod ATC: S01BA01) este listat în: - SUBLISTA B *„DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință,,*

- SUBLISTA C *„DCI-uricorespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,* SECȚIUNEA C2 *„DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,,*



3. DCI Betamethasonum (Cod ATC: S01BA06) este listat în SUBLISTA B „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință,,

4. DCI Fluorometholonum (CodATC:S01BA07) este listat în SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C3 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și lehuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință,,

Conform ghidului EULAR publicat în anul 2020 terapiile cu AINS sau corticosteroizi sunt recomandate pe termen scurt (maxim 2-4 săptămâni) datorită reacțiilor adverse care pot să apară după administrarea continuă a acestor terapii. De exemplu, reacțiile adverse raportate în cazul AINS cu administrare oftalmică sunt: perforații sau ulceratii la nivelul corneei, keratopatie severă, etc, iar în cazul corticosteroizilor cu administrare topică reacțiile adverse identificate au fost: infecții, creșterea presiunii intraoculare, apariția cataractei sau agravarea cataractei, etc.

Terapia cu ciclosporină cu administrare oftalmică, conform ghidului amintit, este indicată de către medicii oftalmologi pentru pacienții cu xeroftalmie severă sau refractară, pentru care sunt necesare cure repetate de corticosteroizi cu administrare intraoculară.

Dovezile provenite dintr-un sigur studiu caz-control, amintit în acest ghid, au sugerat că nu există diferențe semnificative între obiectivele atinse în grupul de pacienți tratat cu fluorometholonă și cel tratat cu ciclosporină, cu excepția unei senzații de arsură de intensitate moderată spre severă raportată frecvent de către pacienții tratați cu ciclosporină.

Având în vedere aceste aspecte, DETM consideră că medicamentul cu DCI Ciclosporinum este singura alternativă de tratament raportată la terapia cu corticosteroizi cu administrare oftalmică pentru situațiile în care pacienții cu xeroftalmie și cheratită severă au nevoie de cure frecvente de corticosteroizi cu administrare topică.



2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR)

HAS - Haute Autorité de Santé

Medicamentul Ikervis a fost evaluat de către Comisia pentru Transparență pentru indicația „*cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Gougerot-Sjögren*„. Conform raportului publicat la data de 22 noiembrie 2017 pe site-ul instituției franceze, Comisia pentru Transparență a decis la data de 9 noiembrie 2017 că beneficiul terapiei cu Ikervis pentru pacienții cu sindromul Gougerot-Sjögren, având la bază dovezile clinice prezentate de către companie, nu justifică rambursarea.

Ultimul raport de evaluare a tehnologiei cu DCI Ciclosporinum și DC Ikervis 1 mg/ml picături oftalmice, emulsie datat 7 noiembrie 2018 a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța la data de 30 noiembrie 2018. În pofida unei necesități medicale semnificative de tehnologii destinate tratării cheratitei severe la pacienți adulți cu xeroftalmie, Comisia pentru Transparență a concluzionat că datorită absenței datelor clinice sustenabile care să demonstreze eficacitatea Ikervis în asociere cu substituenți lacrimali sau cu tratamente care cresc remanența lacrimală la categoria de pacienți amintită, cu excepția cazurilor asociate cu sindromul Gougerot-Sjögren, beneficiul real al tehnologiei Ikervis este insuficient pentru a justifica rambursarea prin sistemul de sănătate francez.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 16 decembrie 2015 raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Ciclosporinum cu indicația precizată la punctul 1.9. având nr. 369. Conform acestuia, tehnologia Ikervis este recomandată ca opțiune pentru tratarea cheratitei severe la pacienții adulți cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substituenți lacrimali. Recomandarea experților este favorabilă rambursării și nu este restrictivă, comparativ cu RCP Ikervis.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Dat 4 septembrie 2015 și publicat la data de 12 octombrie 2015 raportul de evaluare cu nr. 1089/15 existent pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluărilor tehnologiilor medicale din Scoția prezintă avizul

favorabil rambursării medicamentului cu DCI Ciclosporinum ca terapie pentru cheratita severă la pacienții adulți cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substituenți lacrimali. Recomandarea experților scoțieni de rambursare nu este restrictivă, comparativ cu RCP Ikervis. Terapia cu ciclosporină ameliorează semnele de deteriorare a suprafeței corneene, dar nu și simptomele la pacienții cu cheratită severă și xeroftalmie.

2.2.3. IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Pe site-urile germane ale instituțiilor IQWIG și G-BA nu sunt publicate rapoartele de evaluare ale medicamentului cu DCI Ciclosporinum cu indicația menționată la punctul 1.9.

3. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI CICLOSPORINUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Ciclosporinum este rambursat în 17 state membre ale UE și Marea Britanie, conform tabelului următor.

Tabel nr. 1 : Rambursarea medicamentului cu DCI Ciclosporinum în statele membre UE și Marea Britanie

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condițiile de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1	Austria	Da	100%	Nu există informații
2.	Cehia	Da	80%	Nu există informații
3.	Danemarca	Da	100%	Rambursare individuală
4.	Estonia	Da	100%	Nu există informații
5.	Finlanda	Da	40%	Platit și de către pacient
6.	Franța	Da	100%	Fond de Asigurări Autorizație Temporară de Utilizare
7.	Germania	Da	100%	Nu există informații
8.	Ungaria	Da	90%	Rambursare individuală
9.	Irlanda	Da	100%	Nu există informații
10.	Letonia	Da	100%	Rambursare individuală
11.	Marea Britanie	Da	100%	Nu există informații
12.	Olanda	Da	100%	Nu există informații
13.	Slovacia	Da	67%	Platit și de către pacient
14.	Slovenia	Da	87%	Platit și de către pacient
15.	Spania	Da	100%	Nu există informații
16.	Suedia	Da	100%	Nu există informații
17.	Croația	Da	78%	Rambursare individuală



Observații DETM:

Precizăm că în România, ca de altfel și în alte state membre UE, există și alte pârghii legislative prin care un pacient român poate primi în regim rambursat de 100% medicamente pentru indicații care sunt incluse în RCP aprobat fie la nivel național fie la nivel european.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni

Cheratina severă la pacienții adulți cu xeroftalmie nu este o afecțiune care asociază o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Rezultatele provenite din 2 studii clinice care au stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Ikervis, respectiv studiul SANSIKA (studiul NVG10E117) și studiul SICCANOVE atestă că această terapie determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni, în opinia Comisie de Soluționare a Contestațiilor.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform site-ului Orphanet, sindromul Sjögren primar numit și sindrom Sjögren-Gougerot primar este încadrat ca boală rară, având alocat codul ORPHA: 289390. Prevalența acestei afecțiuni este de 1-5 cazuri / 10 000 de locuitori.



Aspecte prezentate în Opinia Președintelui Societății Române de Oftalmologie Conf. Dr. Mircea Vasile Filip,
document datat 22.03.2022

Sindromul ochiului uscat este o boală a lacrimilor și a suprafeței oculare care are ca rezultat simptome de disconfort, tulburări vizuale și instabilitate a filmului lacrimal, cu potențiale leziuni ale suprafeței oculare. Spre deosebire de formele ușoare ale afecțiunii, în forma sa severă, sindromul prezintă un nivel crescut al inflamației, care duce la deteriorarea țesuturilor oculare, cu potențiale urmări debilitante pentru pacienți. Astfel, forma severă este caracterizată de un disconfort sever și de simptome vizuale constante și potențial debilitante, iar conjunctiva și comea sunt sever afectate, cu apariția unor ulceratii și a unor eroziuni corneene severe.

Datele epidemiologice arată o prevalență redusă a formei severe a sindromului ochiului uscat raportat la populația României, numărul de pacienți care suferă de această afecțiune fiind cuprins în marja 2280 - 4560 de cazuri (12% și 24%).

Prevalența sindromului ochiului uscat în populația generală este dificil de estimat datorită mai multor factori, aceasta incluzând și tendința pacienților la auto-tratament în loc să se adreseze unui clinician. Prin urmare, depinde parțial dacă datele au fost generate de la pacienții care se prezintă la cabinetele oftalmologice sau spitale de ochi sau au fost obținute din anchete generale ale populației. Prevalența sindromului ochiului uscat diagnosticat de pacient variază de la 14 la 33% în diferite țări. În mod similar, prevalența ochiului uscat diagnosticat de clinicieni variază de la 1% la 22% între țări.

În analiza sa, Clegg a arătat că prevalența sindromului ochiului uscat în fiecare dintre țările incluse în studiu a fost estimată din informațiile furnizate de cei intervievați (aceasta a variat între 0,02% în Suedia și 0,07% în Germania).

Prevalența sindromului ochiului uscat în fiecare țară a fost calculată prin media numărului de pacienți cu sindromul de ochi uscat consultați de fiecare oftalmolog interviuat și înmulțit cu numărul oftalmologilor care consultă pacienții cu sindromul ochiului uscat din țările respective. Așa cum se observă din datele colectate, prevalența estimată a sindromului ochiului uscat este substanțial mai mică decât cea raportată de alte studii publicate. Analiza sugerează că, în timp ce prevalența sindromului ochiului uscat în rândul pacienților care sunt consultați de către oftalmologi variază între țări, rata generală este mai mică de 0,1%. De asemenea, sunt analizate și estimările oftalmologilor cu privire la procentul de pacienți consultați de către aceștia care au forme ușoare, moderate și severe ale bolii. Astfel, procentul pacienților cu ochi uscat sever variază între 12% în Marea Britanie și 24% în Italia. O schimbare majoră în înțelegerea sindromului de ochi uscat a avut loc cu recunoașterea faptului că



infiamăția joacă un rol esențial în patogeneza bolii. Acesta este un concept important care a câștigat o largă acceptare în rândul clinicienilor.

5. CONCLUZIA COMISIEI DE SOLUȚIONARE A CONTESTAȚIILOR ÎMPOTRIVA DECIZIEI PREȘEDINTELUI ANMDMR NR. 677/27.05.2022, DE NEINCLUDERE A MEDICAMENTULUI CU DCI CICLOSPORINUM ÎN LISTĂ

Conform procesului verbal al ședinței Comisiei pentru soluționarea contestațiilor depuse în conformitate cu prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare încheiat în data de 14 octombrie 2022 și publicat pe site-ul ANMDMR la secțiunea Evaluare Tehnologiei Medicale, rubrica Procese verbale pentru soluționarea contestațiilor, <https://www.anm.ro/> accesibil la următorul link: https://www.anm.ro/_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/PV.%20Contesta%C8%9Be%20IKERVIS%2014.10.2022.pdf, Comisia de soluționare a Contestațiilor a admis în unanimitate Contestația formulată împotriva deciziei DETM 677/27.05.2022 care a contestat lipsa de acordare a punctajului la pct. 4.2 al tabelului 7.

Analizând datele de suport de eficacitate rezumate în RCP-ul medicamentului precum și EPAR-ului și opinia finală CHMP privind eficacitatea medicamentului care menționează că Ikrevis poate ajuta la controlarea procesului inflamator și previne progresia bolii (studiile au avut durată de 6 luni și au dovedit diferențe semnificativ statistic în favoarea Ikrevis) Comisia de soluționare a Contestațiilor decide acordarea celor 10 pct. la secțiunea 4.2 din tabelul 7 și în consecință refacerea raportului de evaluare cu emiterea unei noi decizii.



6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.2. DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de ANMDMR	
DCI Ciclosporinum este rambursat în 17 state membre UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL PUNCTAJ	60 de puncte

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI **Ciclosporinum** având indicația „**Tratamentul cheratitei severe la pacienții adulți cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale,**”, evaluat pe tabelul nr. 7 din ordin, **întreține punctajul de includere condiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate pentru categoria de pacienți diagnosticați cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjogren primar.



Precizăm că îngustarea segmentului populațional este dictată de criteriul 4.3 din tabelul nr. 7 care se aplică pentru situația în care medicamentul cu DCI supus evaluării reprezintă terapie pentru o afecțiune care este încadrată ca boală rară. Conform informațiilor publicate pe site-ul Orphanet, doar sindromul Sjogren primar este încadrat ca boală rară.

În acest context, precizăm că reprezentantul din România al DAPP pentru medicamentul Ikervis nu a inclus în dosar date din statisticile din țările europene/statistici locale care să ateste că afecțiunea denumită cheratită severă diagnosticată la pacienții adulți cu xeroftalmie nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE. Analiza efectuată de către Clegg și amintită de către Conf. Dr. Mircea Vasile Filip în prezentarea sa este menționată doar cu titlu informativ și nu reflectă statisticile din țările europene. Prin urmare, nu a fost acordat punctaj la punctul 4.3. pentru toți pacienții acoperiți de indicația evaluată.

Amintim că sindromul Gougerot-Sjögren sau sindromul Sjogren primar asociază xeroftalmia, datorită distrugerii progresive a glandelor lacrimale, reprezentând una dintre cauzele apariției cheratitei severe.

În studiul SANSIKA ale cărui rezultate au stat la baza autorizării medicamentului Ikervis au participat pacienți cu cheratită severă cauzată de sindromul Sjogren, respectiv 92 de pacienți au prezentat sindrom Sjogren din 245 de pacienți înrolați, reprezentând 37,5 % din numărul de pacienți randomizați. 58 dintre pacienții cu Sjogren dintr-un nr. de 154 de pacienți au fost alocați pe brațul tratat cu Ikervis, iar din 91 de pacienți care au fost alocați pe brațul de control, 34 de pacienți au prezentat sindrom Sjogren.

Studiul clinic pivot SANSIKA, controlat cu substanță vehicul a fost efectuat în regim dublu-orb și a avut durata de 12 luni. Pacienții înrolați au prezentat xeroftalmie și cheratită severă (definită pe baza unui scor 4 pe scala Oxford modificată, evaluat prin colorarea corneei cu fluoresceină (CFS)), au fost randomizați pentru a li se administra o picătură de IKERVIS sau substanță vehicul, o dată pe zi la culcare, timp de 6 luni. Pacienții randomizați în grupul cu substanță vehicul au fost trecuți la tratamentul cu IKERVIS după 6 luni.

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost proporția pacienților care obțin până în luna 6 cel puțin o ameliorare cu două grade a cheratitei (CFS) și o ameliorare cu 30% a simptomelor, măsurate pe baza Indicelui bolii suprafeței oculare (Ocular Surface Disease Index – OSDI).

Proporția pacienților din grupul la care s-a administrat IKERVIS care au răspuns la tratament a fost de 28,6%, comparativ cu 23,1% în grupul la care s-a administrat substanță vehicul. Diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,326$).



Gradul de severitate a cheratitei, evaluat prin CFS, s-a ameliorat semnificativ în luna 6 față de momentul inițial în cazul tratamentului cu IKERVIS, comparativ cu substanța vehicul (modificarea în medie față de momentul inițial a fost de -1,764 în grupul la care s-a administrat IKERVIS față de - 1,418 în grupul la care s-a administrat substanța vehicul, $p=0,037$).

Proporția pacienților tratați cu IKERVIS care au prezentat o ameliorare cu 3 grade a scorului CFS în luna 6 (de la 4 la 1) a fost de 28,8%, comparativ cu 9,6% în cazul subiecților la care s-a administrat substanța vehicul, însă aceasta a fost o analiză post-hoc, care limitează precizia acestui rezultat.

Efectul benefic asupra cheratitei s-a menținut în faza deschisă a studiului, din luna 6 până în luna 12. Modificarea în medie a scorului OSDI pe o scală de 100 de puncte, în luna 6 față de momentul inițial, a fost de -13,6 în cazul tratamentului cu IKERVIS și de -14,1 în cazul substanței vehicul ($p=0,858$).

Totodată, nu s-a observat nicio ameliorare în luna 6 pentru IKERVIS, comparativ cu substanța vehicul, în ceea ce privește alte criterii secundare de evaluare, incluzând scorul disconfortului ocular, testul Schirmer, utilizarea concomitentă a lacrimilor artificiale, evaluarea globală a eficacității de către investigator, timpul de rupere a filmului lacrimal, testul de colorare cu verde lisamină, scorul calității vieții și osmolaritatea filmului lacrimal.

S-a observat o reducere a inflamației suprafeței oculare, evaluată prin expresia antigenului leucocitar uman DR (HLA-DR) (un parametru de evaluare exploratoriu), în luna 6, în favoarea IKERVIS ($p=0,021$).

În studiul Post-SANSIKA studiu conceput pentru monitorizarea eficacității pe termen lung și a ratei de recidivă la pacienții care fuseseră tratați anterior cu IKERVIS, au fost înrolați 29 de pacienți cu sindromul Gougerot-Sjögren dintr-un total de 92 de pacienți participanți.. Acesta a fost un studiu de extensie de 24 de luni la studiul Sansika, efectuat în regim deschis, nerandomizat, cu un singur braț de tratament.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ciclosporinum și indicația „Tratamentul cheratitei severe la pacienții adulți cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale,, cu adresabilitate pentru categoria de pacienți **diagnosticați cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjogren primar.**

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU