



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

2019040089

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)6 215 833 54

Datum 18 september 2019
Betreft GVS beoordeling ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®)

Onze referentie
2019040089

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 14 mei 2019 (CIBG-19-08160) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) onderling vervangbaar zijn met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Ciclosporine 0,1% (Ikervis®) is geregistreerd voor de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. Ikervis® is beschikbaar als cationische emulsie welke 0,1% ciclosporine bevat. Elke ml bevat 1 mg ciclosporine. De aanbevolen dosering van Ikervis® is 1 keer per dag tegen bedtijd 1 druppel op het/de aangedane oog/ogen.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is ciclosporine 0,1% (Ikervis®) niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Op grond van bovenstaande kan ciclosporine 0,1% (Ikervis®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of ciclosporine 0,1% in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Er wordt vergoeding aangevraagd voor de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. Op dit moment wordt voor deze indicatie door een groot deel van de patiënten de apotheekbereiding- of doorgeleverde bereiding (AB/DB) van een waterige ciclosporine 0,05% oogdruppel gebruikt. Deze AB/DB van 0,05% ciclosporine wordt al meer dan 10 jaar voorgeschreven bij deze patiënten in Nederland.

Ook de European Medicine Agency (EMA) beschrijft in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van Ikervis® dat apotheek bereide ciclosporine oogdruppels al tientallen jaren worden gebruikt bij ernstige vormen van het droge ogen syndroom.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
18 september 2019

De effectiviteit van deze meest gebruikte apotheekbereide oogdruppel van ciclosporine 0,05% is echter niet onderzocht in klinische studies. We bespreken daarom de effectiviteit van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) ten opzichte van de nulmeting (voor de start van de behandeling) bij patiënten met de indicatie waarvoor vergoeding is aangevraagd.

Onze referentie
2019040089

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat de behandeling van patiënten met de indicatie waarvoor vergoeding is aangevraagd, ciclosporine 0,1% (Ikervis®) een meerwaarde heeft ten opzichte van de nulmeting (voor de start van de behandeling). Doordat er geen informatie is betreffende de gunstige en ongunstige effecten van de AB/DB van ciclosporine 0,05%, is het niet mogelijk om een uitspraak over de waarde van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) ten opzichte van de AB/DB van ciclosporine 0,05% te doen. Op grond van de samenstelling is het aannemelijk dat er sprake is van een (nagenoeg) gelijkwaardig product.

Budget impact analyse

Toepassing van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) bij de indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op minimaal €810.000 en maximaal €1,6 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket. Wanneer er rekening wordt gehouden met de substitutie van de AB/DB van ciclosporine 0,05% dan zullen er naar verwachting besparingen optreden die geschat worden op minimaal €345.000 en maximaal €691.000 in het derde jaar na marktintroductie.

In deze budget impact analyse is aangenomen dat alle patiënten met de AB/DB van ciclosporine 0,05% over zullen gaan op Ikervis®. Bij het beschikbaar komen van het geregistreerd product zullen doorgeleverde bereidingen die gelijkwaardig of nagenoeg gelijkwaardig zijn niet (langer meer) gedoogd worden door Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

Advies over opname in het GVS

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid komt ciclosporine 0,1% (Ikervis®) niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om ciclosporine 0,1% (Ikervis®) op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met een kostenbesparing.

Hoogachtend,

Tiana van Grinsven
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

**GVS-rapport
ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®)**

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 14 augustus 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018049858
Volgnummer	2019029491
Contactpersoon	mevr. drs. L. Timmers, secretaris Ltimmers@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.J.S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—10
- 3.3 Beoordeling budgetimpact—10
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

1 Inleiding

In de brief van 14 mei 2019 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®).

1.1 **Ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®)**

Samenstelling

Eén ml emulsie bevat 1 mg ciclosporine. Hulpstof met bekend effect: één ml emulsie bevat 0,05 mg cetalkoniumchloride

Wordt geleverd in een verpakking voor eenmalig gebruik van 0,3 ml. 1 zakje bevat vijf verpakkingen voor eenmalig gebruik. Verpakkingsgrootte: 30 of 90 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Geregistreerde indicatie

Behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen

Dosering

De behandeling met ciclosporine 0,1% moet worden ingesteld door een oogarts of een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gekwalificeerd is in oogheelkunde.

De aanbevolen dosis is één druppel IKERVIS die eenmaal daags tegen bedtijd op het/de aangedane oog/ogen wordt aangebracht. De respons op de behandeling dient ten minste om de 6 maanden opnieuw te worden beoordeeld. Als een dosis wordt overgeslagen, moet de behandeling de volgende dag zoals gebruikelijk worden voortgezet. Patiënten moeten het advies krijgen om niet meer dan één druppel in het/de aangedane oog/ogen te druppelen.

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De aangevraagde indicatie voor vergoeding is beperkter dan de geregistreerde indicatie en betreft alleen de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom **waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt** en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'Behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen'.

Patiënten worden op dit moment behandeld met magistrale apotheekbereiding of doorgeleverde bereiding ciclosporine 0,05%.

Er zijn ciclosporine preparaten opgenomen in het GVS, dit betreft echter enkel orale geneesmiddelen met een systemische werking. Ciclosporine 0,1% (Ikervis®) betreft een oogdruppel met een lokale werking. Om deze reden is ciclosporine 0,1% (Ikervis®) niet te clusteren met de reeds in het GVS opgenomen orale ciclosporine preparaten.

Ciclosporine 0,05% Restasis® is al een tijd in de VS geregistreerd, maar niet in Europa: De registratie aanvraag van Restasis® is in mei 2018 teruggetrokken.

Samenvattend zijn zowel Restasis® als de magistrale apotheekbereiding met ciclosporine niet opgenomen in het GVS. Een beoordeling of ciclosporine 0,1% Ikervis® hiermee onderling vervangbaar is, is daarom niet aan de orde.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

- 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing
- 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing
- 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing
- 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) zijn niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel dat opgenomen is in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kunnen ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of ciclosporine 0,1% oogdruppels in aanmerking komen voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 **Beoordeling therapeutische waarde**

Voor de volledige beoordeling van de therapeutische waarde van ciclosporine 0,1% bij ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen wordt verwezen naar het farmacotherapeutische rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Gunstige effecten

Toediening van CsA 0,1% oogdruppel (Ikervis®) in een frequentie van 1x/dag 1 druppel in het/de aangedane oog/ogen resulteert in een klinisch relevante verbetering op de cruciale uitkomstmaten CFS- en OSDI-score ten opzichte van de nulmeting bij behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. Deze effectiviteit is ook geldend voor de specifieke patiëntengroep met een traanaanmaak deficiëntie, daar het merendeel van de onderzochte patiëntenpopulatie van de ciclosporine 0,1% (Ikervis®) studie traanaanmaak deficiënt is (gezien de baseline Schirmer score van de geïnccludeerde patiënten).

Ongunstige effecten

Toediening van CsA 0,1% oogdruppel (Ikervis®) in een frequentie van 1x/dag 1 druppel in het/de aangedane oog/ogen resulteert bij patiënten met matige tot ernstige DED in een acceptabel bijwerkingen profiel. De ongunstige effecten zijn ook geldend voor de specifieke patiëntengroep met een traanaanmaak deficiëntie, daar het merendeel van de onderzochte patiëntenpopulatie van de CsA 0,1% (Ikervis®) studie traanaanmaak deficiënt is (gezien de baseline Schirmer score van de geïnccludeerde patiënten). De meest voorkomende bijwerkingen zijn niet ernstig en gerelateerd aan de toediening. CsA 0,1% (Ikervis®) resulteert niet in een statistisch significant verschil in het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten tov vehiculum an sich. Voor de AB/DB CsA 0,05% zijn geen gegevens betreffende deze uitkomstmaat.

Ervaring

De ervaring met CsA 0,1% oogdruppels (Ikervis®) is beperkt, de ervaring met AB/DB 0,05% oogdruppels is ruim.

Toepasbaarheid

Behandeling met CsA 0,1% oogdruppel (Ikervis®) kent geen grote beperkingen in de toepasbaarheid.

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van ciclosporine 0,1% oogdruppels vs. apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels is mogelijk wat beter doordat het slechts een maal daags gedoseerd wordt. Daarnaast is ciclosporine 0,1% (Ikervis®) verpakt in verpakking voor éénmalige gebruik, wat de houdbaarheid ten goede komt.

Conclusie therapeutische waarde:

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks

behandeling met traanvervangende middelen ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) een meerwaarde hebben ten opzichte van de nulmeting (voor de start van de behandeling). Doordat er geen informatie is betreffende de gunstige en ongunstige effecten van de apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels, is het niet mogelijk om een uitspraak over de waarde van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) ten opzichte van apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels te doen.

De gevonden effecten zijn ook geldend voor de specifieke patiëntengroep van volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen, daar het merendeel van de onderzochte patiëntenpopulatie van de ciclosporine 0,1% (Ikervis®) studie traanaanmaak deficiënt is (gezien de baseline Schirmer score van de geïncludeerde patiënten).

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse gegeven.

3.3 Beoordeling budgetimpact

Conclusie: Toepassing van Ikervis® zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op minimaal €810.000 en maximaal €1,6 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket. Wanneer er rekening wordt gehouden met de substitutie van de ciclosporine oogdruppels (doorgeleverde bereidingen) dan zullen er naar verwachting besparingen optreden die geschat worden op minimaal €345.000 en maximaal €691.000 in het derde jaar na marktintroductie. In deze budget impact analyse is aangenomen dat alle patiënten over zullen gaan op Ikervis® aangezien doorgeleverde bereidingen in principe niet meer vergoed worden bij de beschikbaarheid van een geregistreerd geneesmiddel.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) kunnen op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Ciclosporine 0,1% oogdruppels kunnen op bijlage 1B worden geplaatst. Opname op bijlage 1B gaat naar verwachting gepaard met een besparingen die geschat wordt op minimaal €345.000 en maximaal €691.000 in het derde jaar na marktintroductie.



Farmacotherapeutisch rapport ciclosporine
0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij de
behandeling van ernstige keratitis bij
volwassen patiënten met het droge ogen
syndroom waaraan een traanaanmaak
deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is
verbeterd ondanks behandeling met
traanvervangende middelen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 22 augustus 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018049858
Volgnummer	2019024201
Contactpersoon	mevr. drs. L. Timmers, secretaris Ltimmers@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.J.S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks beh | 22 augustus 2019

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden ^[4-6] 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 20

3.3 Gunstige effecten 20

3.4 Ongunstige effecten 27

3.5 Ervaring 29

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 30

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 31

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33

5.1 Oud advies 33

5.2 Nieuw advies 33

Bijlage 1: Zoekstrategie 35

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 38

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 5: Baseline tabel 40

Bijlage 6: Karakteristieken van de door Wan et al. 2015 geïncludeerde studies. 41

Bijlage 7: Risk of Bias tabel 42

Literatuur 43

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks beh | 22 augustus 2019

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AB/DB	Apotheek- of doorgeleverde bereidingen
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CFS	Corneal Fluorescein Staining
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CsA	Ciclosporine
DED	Drogen Ogen Syndroom
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IL-2	Interleukine 2
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NEU-VQF-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
NMA	Netwerk meta-analyse
OSDI	Ocular Surface Disease Index
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SS	Sjörgen Syndroom
TCGF	T-celgroeifactor
TBUT	Tear Break-up Time
VAS	Visual Analogue Scale
ZIN	Zorginstituut

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks beh | 22 augustus 2019

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. In eerste instantie is geprobeerd ciclosporine 0,1% oogdruppels te vergelijken met apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Wegens gebrek aan publicaties over de apotheek- en doorgeleverde bereiding van ciclosporine 0,05%, is de effectiviteit van ciclosporine 0,05% (Ikervis®) vergeleken met de nulmeting (voor de start van de behandeling). Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De geregistreerde indicatie van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) is breder (ernstige keratitis bij volwassenen met het droge ogen syndroom (DED) die niet is verbeterd ondanks het gebruik van traanvervangende middelen) dan de indicatie die voorligt in deze vergoedingsaanvraag (specifiek voor patiënten met het droge ogen syndroom waar een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt). De beroepsgroep heeft in hun protocol aangegeven dat voor deze specifieke patiëntengroep de apotheek- of doorgeleverde bereiding (AB/DB) ciclosporine 0,05% oogdruppels de gebruikelijke behandeling in Nederland is. De exacte samenstelling van deze producten is verschillend. In veel producten zijn kunsttranen de basis (ook wel drager of vehiculum genoemd), waar ciclosporine dan in is opgelost. Protagens® en Duratears® zijn veelgebruikte kunsttranen. Deze kunsttranen bevatten 20 mg/ml polyvidon in waterige oplossing en zijn al dan niet geconserveerd met benzalkoniumchloride. Er zijn twee AB/DB die als vehiculum zoutoplossing van natriumchloride 0,9% zonder conserveermiddel gebruiken. Alle AB/DB ciclosporine 0,05% oogdruppels zijn op waterige basis. Ciclosporine 0,05% oogdruppels worden al meer dan 10 jaar voorgeschreven aan deze patiëntengroep en dit kan dan ook worden gezien als *well established use*.

Er zijn geen studies gevonden die de effectiviteit en veiligheid van de van de AB/DB van ciclosporine 0,05% onderzoeken. We bespreken daarom de effectiviteit van dit geneesmiddel in de specifieke patiëntengroep van volwassenen met ernstige keratitis met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. De beoordeling van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) berust op de effectiviteit van het totale product (ciclosporine + vehiculum) na de behandeling, vergeleken met de nulmeting (voor de start van de behandeling). In het algemeen geldt dan dat handelspreparaten, mits niet minder effectief of veilig, de voorkeur hebben boven apotheekbereidingen.

Uit de bespreking van de gunstige effecten van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) volgt dat voor de brede patiëntengroep met ernstige DED een klinisch relevant effect op gunstige uitkomstmaten Corneal Fluorescein Staining (CFS) en Ocular Surface Disease Index score (OSDI), wordt gevonden ten opzichte van de nulmeting (start van de behandeling). Deze uitkomsten zijn naar verwachting ook geldend voor de specifieke patiëntengroep met een traanaanmaak deficiëntie, daar het merendeel van de onderzochte patiëntenpopulatie van de ciclosporine 0,1% (Ikervis®) studie traanaanmaak deficiënt is (gezien de baseline Schirmer score van de geïncludeerde

patiënten). Het is aannemelijk dat deze effecten vergelijkbaar of mogelijk beter zijn dat de AB/DB van ciclosporine 0,05%. Er zijn echter geen vergelijkende studies voor handen die dit kunnen bevestigen.

Toediening van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) resulteert bij patiënten met matige tot ernstige DED in een acceptabel bijwerkingenprofiel. Het is aannemelijk dat de ongunstige effecten ook geldend zijn voor de specifieke patiëntengroep met een traanaanmaak deficiëntie. De meest voorkomende bijwerkingen zijn niet ernstig en gerelateerd aan de toediening. Ciclosporine 0,1% resulteert niet in een statistisch significant verschil in het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten t.o.v. vehiculum an sich. Voor de AB/DB van ciclosporine 0,05% zijn geen gegevens betreffende deze uitkomstmaat.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) een meerwaarde hebben ten opzichte van de nulmeting (voor de start van de behandeling). Doordat er geen informatie is betreffende de gunstige en ongunstige effecten van de apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels, is het niet mogelijk om een uitspraak over de waarde van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) ten opzichte van apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels te doen. Op grond van de samenstelling is aannemelijk dat sprake is van een (nagenoeg) gelijkwaardig product.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van ciclosporine oogdruppels (Ikervis®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 juni 2019.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van ciclosporine 0,1% oogdruppels bij ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen, t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) 1 mg/ml</i> ^[1] EPAR
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen.
<i>Claim van de fabrikant:</i> Behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen.
<i>Vergoedingsaanvraag:</i> De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor een specifieke subpopulatie van patiënten die uitsluitend in aanmerking komen voor behandeling met ciclosporine oogdruppels. De behandelaren die gespecialiseerd zijn in het behandelen van droge ogen syndroom (DED), de corneaspecialisten, definiëren deze subgroep van patiënten als DED patiënten met ernstige keratitis waarvan de onderliggende oorzaak een traanaanmaak deficiëntie is . De subpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd is daarom kleiner dan de patiëntenpopulatie waarvoor ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) geregistreerd is.
<i>Doseringsadvies:</i> één druppel éénmaal daags tegen bedtijd op het/de aangedane oog/ogen. De behandeling moet worden ingesteld door een oogarts of een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gekwalificeerd is in oogheelkunde. De respons op de behandeling dient ten minste om de 6 maanden opnieuw te worden beoordeeld.
<i>Samenstelling:</i> één ml cationische emulsie Ikervis® bevat één mg ciclosporine en (0,05 mg cetalkoniumchloride: hulpstof met bekend effect) Ikervis® wordt gezien als een oogdruppel zonder conserveermiddel (want geen benzalkoniumchloride, borax of boorzuur). De hulpstof cetalkoniumchloride in het product is in een zeer lage concentratie en heeft niet als functie om te conserveren maar als emulgator en kationisch middel in deze optische emulsie.
<i>Werkingsmechanisme:</i> Ciclosporine is een cyclisch polypeptide immuunmodulator met immunosuppressieve eigenschappen en een anti-inflammatoire werking. Het remt de ontwikkeling van celgemedieerde reacties door de aanmaak en/of afgifte te remmen van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder interleukine 2 (IL-2) of T-celgroeifactor (TCGF). Na oculaire toediening van ciclosporine vindt passief opname plaats in T-lymfocyt-infiltraten in de cornea en conjunctiva. Daarmee maakt ciclosporine calcineurine inactief. De in-activatie van calcineurine remt de defosforylering van transcriptiefactor NFAT. Dit voorkomt de translocatie van NFAT in de nucleus, hetgeen de afgifte van pro-inflammatoire cytokinen, zoals IL-2, blokkeert.
<i>Bijzonderheden:</i> - In 2017 heeft de fabrikant al een definitieve versie van het vergoedingsdossier ingediend voor ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®). ZIN concludeerde toentertijd dat het dossier op een aantal punten incompleet was, waarop de

fabrikant de aanvraag terug heeft getrokken om het aanvraagdossier grondig te herzien.

- In de VS is Restasis® ciclosporine 0,05% oogdruppel (anionische emulsie als vehiculum) geregistreerd voor droge ogen. De fabrikant van Restasis® heeft een dossier ingediend bij de EMA, maar omdat Ikervis® al stond geregistreerd als weesgeneesmiddel bij DED, is de aanvraag teruggetrokken.^[2]
- Op 6 juli 2018 is het weesgeneesmiddel ciclosporine 0,1% (Verkazia®) door de EMA geregistreerd voor de behandeling van ernstige vernale keratoconjunctivitis (VKC) bij kinderen vanaf vier jaar en adolescenten.^[3]

1.2 Achtergronden ^[4-6]

Aandoening

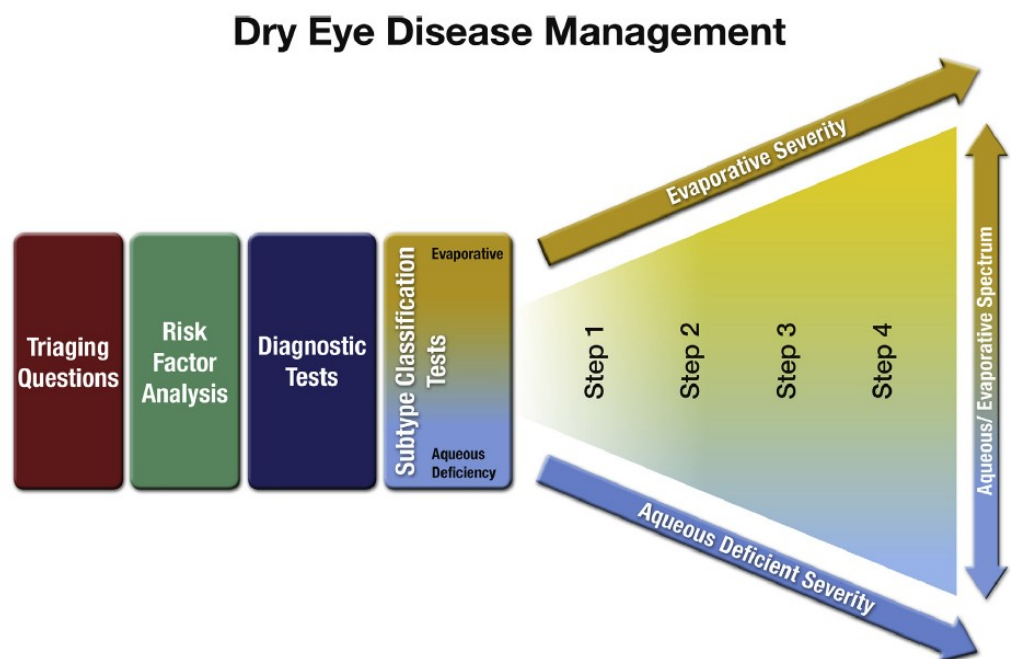
Droge ogen is een multifactoriële, chronische en progressieve oogaandoening die wordt gekarakteriseerd door het verlies van de homeostase van de traanfilm. Er treden oculaire symptomen op waarbij traanfilm instabiliteit en hyperosmolariteit, oogoppervlak inflammatie en schade, en neuro-sensorische abnormaliteiten ten grondslag liggen. Het oogoppervlak is droog of beschadigd door een verminderde traanproductie en/of een overmatige verdamping van traanvocht. Met droge ogen geassocieerde ontstekingsverschijnselen kunnen in sommige gevallen leiden tot *onherstelbare schade aan de cornea*.^[7, 8] Niet of onvoldoende behandelde droge ogen kan leiden tot keratitis (ontsteking van de cornea). Keratitis is te beschouwen als een complicatie van droge ogen. Andere oorzaken van keratitis: trauma, infecties, vuile contactlenzen.

Keratoconjunctivitis sicca wordt wel gebruikt als een synoniemnaam van het droge ogen syndroom (DED). Volgens de beschrijving van het NHG^[9] is keratoconjunctivitis sicca een beschadiging van de conjunctiva en (vaak ook) van de cornea, die voorkomt bij droge ogen. Het beeld gaat gepaard met een verhoogd risico op ooginfecties. Deze chronische aandoening wordt vooral gezien bij ouderen en is meestal het gevolg van leeftijdsgebonden involutie van de traanklier, resulterend in een verminderde traanproductie. Soms is de traanklierdisfunctie onderdeel van een auto-immuunaandoening zoals het Sjögren Syndroom (SS). Veranderingen in de traanfilm kunnen ook optreden bij het dragen van contactlenzen, bij chronische blefaritis en bij het gebruik van diverse medicamenten, waardoor vooral in een droge omgeving geïrriteerde ogen kunnen ontstaan. Oogklachten door 'droge ogen' kunnen ook ontstaan of verergeren na een laserbehandeling van een refractieafwijking. Andere achterliggende oorzaken van DED zijn omgevingsprikkels, infecties, endogene stress of antigenen.^[10]

De meest recente onderzoeken ondersteunen een classificering van droge ogen die is gebaseerd op de achterliggende pathofysiologie van de aandoening. Hierin vormen traanaanmaak deficiëntie (*aqueous-deficient dry eye*) en overmatige verdamping van traanvocht (*evaporative dry eye*) een continuüm, zodat elementen van beide moeten worden overwogen in de diagnose- en het behandelingsproces van de ziekte.^[8, 11] In patiënten met een traanaanmaak deficiëntie, komt hyperosmolariteit van het traanvocht tot stand omdat de traansecretie verminderd is terwijl de verdamping van het traanvocht normaal is. Bij patiënten met overmatige verdamping van het traanvocht wordt hyperosmolariteit veroorzaakt door overmatige verdamping van de blootgestelde traanfilm in de aanwezigheid van een normaal functioneren traanklier. De hyperosmolariteit van het traanvocht bij DED veroorzaakt een cascade van signaal transductie in de oppervlakte epitheelcellen, die leidt tot afgifte van ontstekingsmediatoren en proteasen. De hyperosmolariteit van het traanvocht en de ontstekingsmediatoren resulteren in het

verlies van epitheel- en slijmbekercellen en schade aan het epitheliale glycocalyx. Deze schade wordt vervolgens versterkt door ontstekingsmediatoren van geactiveerde T-cellen.^[12] Van zowel traanaanmaak deficiëntie als overmatige verdamping van het traanvocht is de onderliggende proces dus T-cel gemedieerd inflammatoir.

Traanaanmaak deficiëntie kan verschillende oorzaken hebben zoals o.a. een aandoening van de traanklier (ontstekingsreactie of na bestraling), een immunologische afweerreactie tegen de traanklier (Sjörgen Syndroom), hormonale veranderingen (vrouwen in de menopauze) of door geneesmiddelen (orale anticonceptie). De traanproductie kan gemeten worden met een speciaal stripje (Schirmer test).



Figuur 1. Schematische weergave van het diagnose- en behandlingsproces bij droge ogen (DED) ^[11]

1.2.1

Symptomen en ernst

Typische symptomen van DED zijn een brandend gevoel en het gevoel dat er stof of zand in de ogen zit waarbij jeuk, irritatie, pijn, en roodheid van het oogslimvlies optreedt. Ook kan intolerantie voor licht (fotofobie) en tranende ogen (paradoxaal), vastgeplakte oogleden bij knipperen, met name bij het opstaan, een wisselend gezichtsvermogen en problemen bij lezen of werken achter de computer voorkomen. De klachten kunnen worden verergerd door externe factoren zoals rokerige ruimten of airconditioning.^[5, 7] Bij het droge ogen syndroom met ernstige keratitis is er een toegenomen risico op infecties, verlies van het zichtvermogen en een afgenomen kwaliteit van leven.^[6] Bij ernstige traanfilmproblemen kunnen zogeheten 'punctata' worden waargenomen. Dit zijn droge puntvormige defecten op het hoornvlies.^[5, 7]

Bij patiënten met ernstige DED is sprake van een vicieuze cirkel van ontsteking en schade aan het oogoppervlak, wat uiteindelijk kan leiden tot een chronische vorm van DED.^[13] Chronische DED kan leiden tot ernstige oculaire complicaties, waaronder ernstige corneaontsteking (keratitis), ooginfecties en perforatie van het

oogoppervlak. Deze complicaties kunnen uiteindelijk tot een verminderd gezichtsvermogen leiden.^[14]

1.2.2

Discrepantie subjectieve en klinische bevindingen

Bij patiënten met ernstige DED ontstaan veranderingen in de morfologie en de gevoeligheid van de sensorische zenuwen, wat resulteert in neurotoxiciteit. Hierdoor kan de gevoeligheid van het oogoppervlak afnemen en ontstaat mogelijke discrepantie tussen de subjectieve en klinische bevindingen. Door de afgenomen gevoeligheid ervaren patiënten minder klachten, terwijl er duidelijk objectieve tekenen van verslechtering waarneembaar zijn.^[15]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Er is weinig bekend over de epidemiologie van DED in Nederland. Onderzoek onder oogartsen in zes West-Europese landen laat zien dat de prevalentie van door de oogarts behandelde DED varieert van 0,02% in Zweden tot 0,07% in Duitsland.^[16] Bij 12 tot 24% van deze patiënten is er sprake van ernstige DED.^[16] Gebaseerd op gemiddelde percentages wordt de prevalentie van ernstige DED in Nederland geschat op 0,0081% (18% van 0,045%). Gemiddeld is 2% van deze patiënten jonger dan 18 jaar. Het aantal volwassenen met ernstige DED in Nederland wordt daarmee geschat op 1.366. Naar schatting zal ciclosporine bij ongeveer 5% van deze patiënten om verschillende redenen gecontra-indiceerd zijn, bijvoorbeeld door een verhoogde oogboldruk of bepaalde defecten aan het oogoppervlak.^[1] Hierdoor zullen er ongeveer 1.298 patiënten in aanmerking komen voor Ikervis®.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Voor ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen is geen Nederlandse richtlijn beschikbaar.

De buitenlandse TFOS DEWS II richtlijn^[11] beschrijft een meer algemene patiëntengroep met droge ogen. Er wordt benadrukt dat er geen vaste stapwijze benadering voor de behandeling bestaat en dat de interventiekeuze gebaseerd moet zijn op de meeste baten voor de specifieke patiënt. De eerste behandelstap van deze richtlijn betreft voornamelijk levensstijlaanpassingen zoals educatie, aanpassen van de luchtvochtigheid, aanpassingen in het dieet, stoppen van droge ogen inducerende geneesmiddelen, het verminderen van het gebruik van contactlenzen en het gebruik van kunsttranen. In de tweede stap van de TFOS DEWS II richtlijn^[11] worden niet geconserveerde kunsttranen, tranenconservering (met bijvoorbeeld punctuele occlusie of een speciale vochtbehoudende bril), fysieke therapie (zoals warme kompressen of licht therapie) of geneesmiddelen waaronder lokale corticosteroiden (voor kortdurend gebruik), secretagogen en lokale non-glucocorticosteroïde ontstekingsremmers zoals ciclosporine aanbevolen. Een beschadigd cornea geldt als een contra indicatie of waarschuwing bij lokale corticosteroiden.^[17] De doelgroep van deze beoordeling (volwassen patiënten met ernstige keratitis bij het droge ogen syndroom (DED) die niet zijn verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen) wordt niet specifiek besproken in TFOS DEWS II.

Er is wel een Nederlands protocol van het Amsterdamse UMC voorhanden waarin staat beschreven dat behandeling met ciclosporine (CsA) 0,05% oogdruppels gestart dient te worden wanneer er sprake is van een traanaanmaak deficiëntie.^[18] De traanaanmaak deficiëntie wordt gediagnosticeerd door middel van een Schirmer test en/of een Lissamine groen kleuring. Wanneer er geen verbetering is opgetreden na 6 maanden dient de behandeling met ciclosporine te worden gestopt.

In 2016 is er al een aanvraag voor een wetenschappelijk advies (WA) geweest van de registratiehouder, dit betrof toen de geregistreerde indicatie: Behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. DED patiënten met ernstige keratitis waarbij een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die uitsluitend aangewezen zijn op langdurige behandeling met ciclosporine oogdruppels betreft een subpopulatie. Volgens de beroepsgroep komt uitsluitend de beperktere groep DED patiënten met ernstige keratitis waarbij een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks het gebruik van kunsttranen, in aanmerking voor behandeling met oogdruppels met ciclosporine.^[18] Lokale

corticosteroiden zijn gecontra-indiceerd bij ernstige keratitis en secretagogen zijn volgens de registratiehouder voor DED niet beschikbaar in Nederland. Voor langer durende behandelingen wordt ciclosporine toegepast. In Nederland zijn verschillende apotheek bereidingen of doorgeleverde bereidingen (AB/DB) van ciclosporine 0,05% of 0,1% oogdruppels beschikbaar. Deze zijn niet geregistreerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Eerder is in het wetenschappelijk advies (WA) aangegeven dat corticosteroiden de vergelijkende behandeling zou moeten zijn. Dit was echter bij de bredere indicatie. Anno 2019 is de indicatie voor vergoeding toegespitst op patiënten met een traanaanmaak deficiëntie. Corticosteroiden worden niet gegeven aan deze specifieke, kleine, ernstige aangedane subgroep van patiënten met ernstige keratitis t.g.v. droge ogen. Dit zijn vooral patiënten met reumatische aandoeningen, waarbij corticosteroiden gecontra-indiceerd zijn. Om deze reden kunnen corticosteroiden niet als de vergelijkende behandeling dienen. Volgens het protocol van de beroepsgroep wordt ciclosporine (AB/DB) gegeven bij de specifieke subgroep.^[18]

Daar de aanvraag voor vergoeding nu smaller is dan de geregistreerde indicatie en het Amsterdamse UMC protocol het gebruik van AB/DB van CsA oogdruppels bij deze subpopulatie bevestigt, geldt dit als de gebruikelijke behandeling voor deze beoordeling.

Nederlandse apotheek bereidingen:

In Nederland worden CsA oogdruppels al jaren voorgeschreven en verstrekt als doorgeleverde apotheekbereiding.

Momenteel zijn er twaalf niet-geregistreerde apotheekbereidingen van 0,05% ciclosporine en één van 0,1% ciclosporine opgenomen in de Z-index. Negen van deze bereidingen worden in Nederland vergoed door de zorgverzekering.^[19]

De exacte samenstelling van deze producten is verschillend. In veel producten zijn kunsttranen de basis (ook wel drager of vehiculum genoemd), waar ciclosporine dan in is opgelost. Protagens® en Duratears® zijn veelgebruikte kunsttranen. Deze kunsttranen bevatten 20 mg/ml polyvidon in waterige oplossing en zijn al dan niet geconserveerd met benzalkoniumchloride. Er zijn twee AB/DB die als vehiculum zoutoplossing van natriumchloride 0,9% zonder conserveermiddel gebruiken.

AB/DB CsA ciclosporine oogdruppels worden al meer dan 10 jaar in de dagelijkse Nederlandse praktijk toegepast bij patiënten met een traanaanmaak deficiëntie. Het toepassen van ciclosporine kan worden beschouwd als *well established use* van een bekende stof.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen vergeleken met apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met ernstige keratitis met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen.
Interventie	Ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) 1 druppel/dag.
Controle-interventie	Apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels 2 druppels/dag
Cruciale uitkomsten	Cruciaal: <ul style="list-style-type: none"> •Corneal Fluorescein Staining (CFS) •Incidentie patiënten met (ernstige) ongunstige effecten •Stakers als gevolg van ongunstige effecten Belangrijk: <ul style="list-style-type: none"> •Ocular Surface Disease Index score (OSDI)
Relevante follow-up duur	De tijd die nodig is om een betrouwbaar effect van ciclosporine oogdruppels vast te stellen. De SmPC geeft aan: Zes maanden behandeling, daarna opnieuw beoordeling.
Studiedesign	Een direct vergelijkende gerandomiseerde studie van CsA 0,1% (Ikervis®) met AB/DB CsA 0,05% (een CsA 0,05% oogdruppel op waterige basis) is wenselijk.

Patiëntenpopulatie

Ernstige keratitis wordt gedefinieerd als graad 4 (=score 4) op de gemodificeerde Oxford schaal van de CFS (Corneal Fluorescein staining) test (een 7 puntenschaal). Dit komt overeen met een score van tenminste 3 (van de 9) op het in Nederland gebruikte Bijsterveldscore systeem voor kleuring van de cornea en deze score betekent een beschadiging van tenminste 30% van het oppervlak van de cornea. Een OSDI score van 40 of hoger wordt gezien als ernstige DED. Een Schirmer test van <5 mm in 5 minuten en/of een Lissamine groen score van 4/9 of hoger is volgens het Nederlandse AMC protocol het startcriterium voor het gebruik van ciclosporine 0,05% oogdruppels 2 maal daags.

Interventie en controle

De dosering van 1x daags 1 druppel 0,1% ciclosporine (Ikervis®) komt overeen met 2x daags 1 druppel AB/DB 0,05% ciclosporine. Het gebruikte vehiculum is echter verschillend, daar er bij 0,1% ciclosporine (Ikervis®) een cationische emulsie wordt

gebruikt als vehiculum en bij AB/DB 0,05% ciclosporine kunsttranen wordt gebruikt als vehiculum.

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Er zijn geen richtlijnen gepubliceerd waarin uitkomstmaten worden beschreven voor het bepalen van de effectiviteit van oogdruppels bij patiënten met DED.

Zowel de afname in subjectieve symptomen als de afname in objectieve klinische bevindingen zijn belangrijke doelstellingen bij de behandeling van DED.^[4] Echter door de discrepantie tussen de uitkomsten op subjectieve en objectieve uitkomstmaten is het moeilijk om een effect op zowel subjectieve symptomen als de afname in objectieve klinische bevindingen aan te tonen. Door experts in de EPAR wordt gesteld dat een verbetering in de klinische bevindingen zou kunnen resulteren in een verbetering van de subjectieve symptomen op de lange termijn (mogelijk meerdere jaren), wanneer beschadigde cellen en weefsels voldoende tijd voor herstel gehad hebben. Deze correlatie is echter nog niet wetenschappelijk aangetoond.^[4] Ook het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) geeft aan dat de klachten van keratoconjunctivis sicca slecht corresponderen met meetbare indicatoren voor DED. In de richtlijnen van de Delphi panel treatment groep (2006)^[20] en van DEWS (2017)^[21] worden naast symptomen, ook de *tear break-up time* (TFUT) (sec) en de Schirmer score (mm/5 sec) gebruikt om de **ernst** van de droge ogen aan te geven. Uitkomstparameters als *Ocular Surface Disease Index score* (OSDI) of parameters voor de traansamenstelling als de traanosmolariteit worden in de literatuur ook als relevant beschouwd.

Daar er discrepantie bestaat tussen subjectieve en objectieve uitkomsten bij patiënten met ernstige DED wordt de objectieve CFS als cruciale uitkomstmaat beschouwd en de subjectieve OSDI als belangrijke uitkomstmaat beschouwd in deze beoordeling.

De EMA heeft bij de beoordeling voor markttoelating de volgende objectieve en subjectieve uitkomstmaten/aspecten voor gunstige effecten betrokken^[4]: CFS, OSDI, de gecombineerde uitkomstmaat CFS-OSDI responder rate, HLA-DR expressie (immuun gerelateerde marker).

• *Corneal Fluorescein Staining (CFS) [Cruciaal]*

De CFS is een **objectieve** maat voor cornea-epitheel schade welke wordt bepaald met de modified Oxford grading system of de van Bijsterveld-schaal waarbij doormiddel van kleuring van de cornea met fluoresceïne, beschadigingen aan het cornea-epitheel kunnen worden aangetoond. De modified Oxford grading systeem is een ordinale 7 puntschaal (0; 0,5; 1-5) waarbij een score van 0 overeenkomt met geen cornea schade en 5 met ernstige cornea schade. De van Bijsterveld-schaal loopt van 0-9 waarbij 0 overeenkomt met geen schade en 9 met ernstige schade. Deze objectieve uitkomstmaat wordt als cruciaal beschouwd.

Klinische relevantiegrens: Uit de EPAR blijkt dat de CHMP een verbetering van de CFS-score van 1 stap als klinisch relevant beschouwd.

• *Ocular Surface Disease Index score (OSDI) [Belangrijk]*

De OSDI is een vragenlijst waarin patiënten de symptomen van oculaire irritatie kunnen scoren. Deze **subjectieve** uitkomstmaat wordt in de literatuur relevant beschouwd.^[21, 20] Een OSDI score van 30 wordt beschouwd als ernstige DED.^[22] Een oogarts heeft tijdens het vooroverleg de discrepantie tussen de subjectieve en objectieve klachten toegelicht. Tijdens behandeling met ciclosporine vermindert de

ontsteking, waardoor de cornea weer gevoeliger wordt. In de eerste instantie kunnen de subjectieve klachten hierdoor toenemen terwijl de objectieve tekenen van ontsteking afnemen. Omdat bij patiënten met ernstige DED de symptomatische uitkomstmaten als de OSDI soms niet correleren met de ernst van de ziekte, wordt deze subjectieve uitkomstmaat als belangrijk beschouwd.^[21]

Klinische relevantiegrens: De MCID varieert van 7,0 tot 9,9 voor alle OSDI categorieën. Voor milde tot matige ziekte varieert de MCID van 4,5 tot 7,3. Voor ernstige ziekte varieert de MCID van 7.3 tot 13.4^[22]

• Incidentie patiënten met (ernstige) ongunstige effecten [Cruciaal]

• Stakers als gevolg van ongunstige effecten [Cruciaal]

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in mei 2019 een literatuursearch gedaan naar publicaties over ciclosporine oogdruppels (Ikervis®) en apotheek- en doorgeleverde bereidingen van 0,05% ciclosporine oogdruppels in waterig vehiculum bij ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de *European Public Assessment Report* (EPAR) van de *European Medicines Agency* (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen: Direct vergelijkende studies van Ikervis® 0,1% ciclosporine oogdruppel vs. AB/DB van ciclosporine oogdruppels 0,05% in waterig vehiculum gericht op de juiste populatie of een benadering daarvan.

Indien geen direct vergelijkende studies werden gevonden is voor de vraagstelling aanvullend gezocht naar:

- (netwerk) meta-analyses (NMA) met Ikervis® 0,1% ciclosporine oogdruppel en/of AB/DB van ciclosporine oogdruppels 0,05% in waterig vehiculum gericht op de juiste populatie of een benadering daarvan.

Wanneer er geen meta-analyses beschikbaar waren is voor de vraagstelling aanvullend gezocht naar:

- studies met ciclosporine oogdruppels (Ikervis®) 0,1% oogdruppel en AB/DB van ciclosporine oogdruppels 0,05% in waterig vehiculum die gebruikt kunnen worden voor een indirecte vergelijking gericht op de juiste populatie of een benadering daarvan.

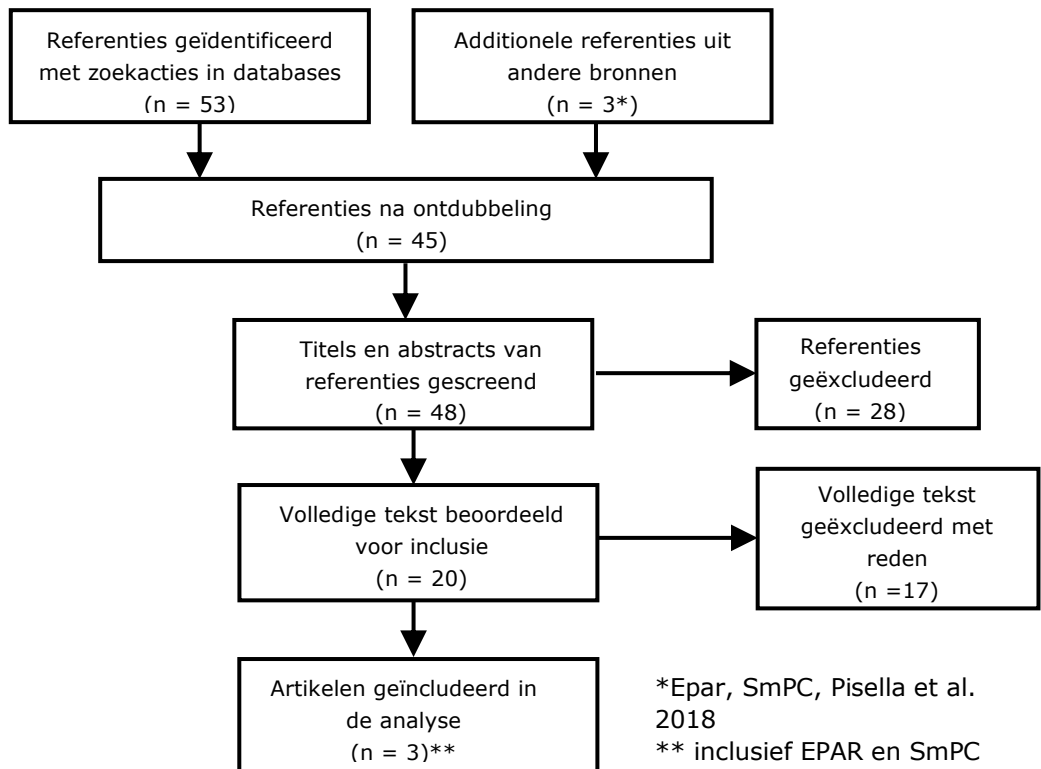
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Case reports
- (Conference) abstracts
- Afwijkende populatie van de geregistreerde indicatie of de geclaimde indicatie
- Andere sterktes dan 0,05% CsA of 0,1% CsA
- Ander gepatenteerde vehuculums die niet gelijk zijn aan Ikervis® of AB/DB (zoals Restasis® 0,05% of Sophisen®)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 36 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er zijn geen RCT's beschikbaar die een directe vergelijking maken tussen CsA 0,1% (Ikervis®) en AB/DB CsA 0,05%. Daarnaast zijn er ook geen RCT's beschikbaar waarin een vergelijkbaar product als de Nederlandse AB/DB waterige CsA 0,05% oogdruppels wordt onderzocht. Het is daarom ook niet mogelijk om een indirecte vergelijking te maken tussen Ikervis® vs. controle en AB/DB CsA 0,05% vs. controle.

Ciclosporine 0,1% (Ikervis®) vs. controle: Leonardi et al. 2016^[23] (SANSIKA)

De superioriteit van de 0,1% CsA cationische emulsie (Ikervis®) is onderzocht ten opzichte van het Ikervis® vehiculum an sich in een multicenter, gerandomiseerde dubbelblinde studie over een behandelperiode van 6 maanden (zie bijlage 2 voor een overzicht van de geïncludeerde studies). Patiënten met **ernstige DED** met een CFS-score van 4 op de gemodificeerde Oxford schaal, Schirmer traan test (zonder verdoving) score ≥ 2 mm/5 min en < 10 mm/5 min, en een *Ocular Surface Disease Index* (OSDI)-score van ≥ 23 . Op de baseline was de gemiddelde Schirmer test score $3,6 \pm 2,0$ mm in 5 minuten (mediaan: 3,0 (2,0-9,0)) in de CsA 0,1%-arm en $3,9 \pm 2,2$ mm in 5 minuten in de vehiculum-arm (een Schirmer test score < 5 mm in 5 minuten wijst op een traanaanmaak deficiëntie). De geïncludeerde patiënten vielen dus in verschillende categorieën van DED, zowel traanaanmaak deficiëntie als overmatige verdamping van het traanvocht. Van de mediane Schirmer test scores is af te leiden dat het merendeel van de patiënten in de studie traanaanmaak deficiënte patiënten betreft. De patiënten uit deze studie komen dus voldoende overeen met de claim voor vergoeding Tijdens de behandelperiode was het niet toegestaan om andere oculaire behandelingen voort te zetten. Voorafgaand aan de studie ondergingen de patiënten een *wash-out* periode van 2 weken waarin alle oculaire behandelingen werden gestopt. De patiënten kregen geconserveerde kunsttranen aangereikt welke ongelimiteerd mochten worden gebruikt tijdens de studie. Tijdens de behandelperiode kregen patiënten 1 maal per dag 1 druppel ciclosporine 0,1% of vehiculum in beide ogen rond bedtijd, de randomisatie was 2:1. De baselinegegevens van de studie zijn te vinden in bijlage 5. De effectiviteit en veiligheid werden geëvalueerd bij bezoeken na 1, 3 en 6 maanden. Na de SANSIKA studie volgde een 6 maanden open-label extinctie studie (SANSIKA PART 2). Om de effectiviteit te meten werden zowel objectieve (CFS, Schirmer test, *tear break-up time* (TBUT), Lissamine groen, traan film osmolariteit en HLA-DR) als subjectieve parameters (OSDI, *visual analogue scale* (VAS), gebruik van kunsttranen, globale evaluatie van de effectiviteit door de onderzoekers en de *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEU-VQF-25)) meegenomen. Voor een overzicht van de baseline karakteristieken van de populatie in de studie, zie bijlage 5.

3.3 Gunstige effecten

Het risico op bias van de studie is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklists gebruikt: *Cochrane risk of bias tool*.

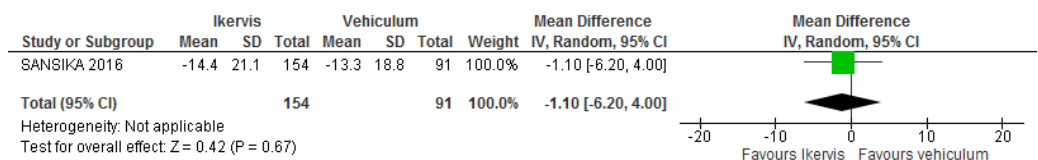
De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 7.

1. Corneal Fluorescein Staining (CFS)

In de pivotal SANSIKA studie nam na 6 maanden de CFS-score af t.o.v. baseline met gemiddeld $-1,81 \pm 1,27$ punten in de CsA 0,1%-arm en met gemiddeld $-1,48 \pm 1,08$ in de vehiculum-arm. De *mean difference* (MD) tussen de studie-armen was $-0,33$ (95% BI: $-0,63$; $-0,03$). Dit is een statistisch significant effect ($p=0,037$). CsA 0,1% én vehiculum an sich, resulteren ten opzichte van baseline in een klinisch relevante verbetering van de CFS-score. Een verbetering van 1 punt op de CFS-score wordt als klinisch relevant beschouwd.

2. OSDI

In de pivotal SANSIKA studie nam na 6 maanden de OSDI-score af t.o.v. baseline met gemiddeld $-14,4$ punten ($\pm 21,1$) in de CsA 0,1%-arm en met gemiddeld $-13,3$ ($\pm 18,8$) in de vehiculum-arm. Deze verbetering is klinisch relevant ($-7,3$ tot $-13,4$ punten wordt gezien als de grens van klinisch relevantie voor ernstige DED). De MD tussen de studie-armen is $-1,10$ (95% BI: $-6,20$; $4,0$). Dit is niet statistisch significant ($p=0,858$).



Figuur 2. Forest-plot OSDI-scores CsA 0,1% (Ikervis®) vs. vehiculum uit SANSIKA^[23]

3.3.1 Overige overwegingen

Vergelijking CsA 0,1% (Ikervis®) met AB/DB CsA 0,05%

Een vergelijking tussen CsA 0,1% (Ikervis®) met de AB/DB van CsA 0,05% is, door het ontbreken van klinische studies naar de werkzaamheid van AB/DB CsA 0,05%, niet mogelijk. AB/DB CsA 0,05% ciclosporine oogdruppels worden al meer dan 10 jaar in de dagelijkse Nederlandse praktijk toegepast bij patiënten met een traanaanmaak deficiëntie (*well established use*). Ciclosporine vormt hiermee de gebruikelijke behandeling voor deze aandoening. In de pivotal SANSIKA studie is enkel een vergelijking gemaakt met CsA 0,1% (Ikervis®) vs. vehiculum. In deze beoordeling zijn we geïnteresseerd naar de effectiviteit van het volledige Ikervis® product (dus ciclosporine **in** het vehiculum). Door het grote effect van het vehiculum van een oogdruppel is het gebruikelijk om in klinische studies van oogdruppels het vehiculum als controle arm te gebruiken.^[21] De SANSIKA studie is ook op deze manier opgezet. Daardoor wordt in deze beoordeling de effectiviteit van dit geneesmiddel in de specifieke patiëntengroep van volwassen met ernstige keratitis met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen besproken. De beoordeling van CsA 0,1% (Ikervis®) berust op de effectiviteit van het totale product (ciclosporine + vehiculum) na de behandeling, vergeleken met de nulmeting (voor de start van de behandeling).

Verschil in vehiculum CsA 0,01% (Ikervis®) vs. AB/DB CsA 0,05%

De formulering van de in Nederland gebruikte AB/DB bereiding van CsA 0,05% in waterige oplossing (zoals kunsttranen) wijkt af van de formulering van CsA 0,1% (Ikervis®). De werkzame stof ciclosporine en de dagelijkse dosering ervan is wel gelijk (1 maal daags 1 druppel 0,1% vs. 2 maal daags 1 druppel 0,05%). Door het ontbreken van studies waarin de effectiviteit van ciclosporine 0,05% in waterige

oplossing (zoals kunsttranen) wordt geanalyseerd, en de *well established use* van ciclosporine in deze specifieke patiëntengroep, wordt genoeg genomen met een beschrijving van de effectiviteit van CsA 0,1% (Ikervis®) na de behandeling, vergeleken met de nulmeting (bij de start van de behandeling). Er is daarbij sprake van een beoordeling van de therapeutische waarde van dezelfde werkzame stof in één patiëntengroep. Ciclosporine oogdruppels worden in Nederland al meer dan 10 jaar, in de vorm van meerdere producten, toegepast bij patiënten met traanaanmaakdeficiëntie. De werkzaamheid van de behandeling hangt samen met de stof CsA. Er is geen andere reden, dan het verschil in vehiculum (zie volgende alinea), om aan te nemen dat de effecten van de producten significant anders zijn. Ondanks dat de mogelijkheid om CsA 0,1% oogdruppels (Ikervis®) te vergelijken met de in Nederland gebruikte AB/DB CsA 0,05% oogdruppels ontbreekt, kan het toepassen van de stof CsA bij volwassen patiënten met ernstige keratitis met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen worden beschouwd als *well established use* van een bekende stof.

De farmacokinetiek van een emulsie als vehiculum (zoals gebruikt in Ikervis®), zal farmacokinetisch gezien, mogelijk beter zijn dan dat van een waterig vehiculum (zoals in de AB/DB CsA 0,05%). De werkzame stof ciclosporine zal in een emulsie langer in het oog aanwezig verblijven, dan in een waterige oplossing welke snel uit het oog vloeit. Hierdoor hoeft het minder vaak toegediend te worden. Ikervis® wordt één maal daags toegediend, de AB/DB oogdruppel dient twee maal daags gebruikt te worden. Daarnaast is ciclosporine slecht oplosbaar in water, alleen opgelost ciclosporine zal in het oog terecht kunnen komen. Het gebruik van een olieachtige emulsie zal de oplosbaarheid en dus de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verhogen ten opzichte van de waterige-vehiculum producten van CsA 0,05%. Het is dan ook mogelijk dat CsA 0,1% (Ikervis®) effectiever is dan de AB/DB van CsA 0,05% oogdruppels die op dit moment in Nederland worden voorgeschreven. Er zijn echter geen klinische studies voor handen die dit kunnen bevestigen. In het algemeen geldt dan dat handelspreparaten, mits niet minder effectief of veilig, de voorkeur hebben boven apothekbereidingen.

CsA 0,1% vs. vehiculum - effecten t.o.v. baseline

CsA 0,1% Ikervis® én vehiculum an sich, resulteren ten opzichte van baseline in een klinisch relevante verbetering op de cruciale uitkomstmaat CFS ($-1,81 \pm 1,72$ en $-1,48 \pm 1,08$). De CHMP ziet een verbetering van 1 punt op de gemodificeerde Oxford schaal, als klinisch relevant. Het verschil tussen CsA 0,1% Ikervis® en vehiculum is statistisch significant. In de EPAR wordt dieper ingegaan op het waargenomen verschil tussen de CsA 0,1%-arm en de vehiculum-arm uit de SANSIKA studie. Wanneer het waargenomen verschil op de gemodificeerde Oxford schaal (0,35 punten), wordt omgezet in de logaritmische schaal (wat het daadwerkelijke aantal corneale laesies representeert), correleert dit verschil met een ratio van 1,5 in de beschadigde zone van het oppervlak. Dit houdt in dat de vehiculum-arm gemiddeld 50% meer puntjes/laesies presenteert dan de CsA 0,1%-arm. De CHMP noemt dit klinisch belangrijk. Ook voor de OSDI-score werd een verbetering gevonden aan het eind van de SANSIKA studie van $-14,4 \pm 18,8$ voor de CsA 0,1%-arm en $-13,3 \pm 18,8$ in de vehiculum-arm. Deze verbetering is in beide armen klinisch relevant ($-7,3$ tot $-13,4$ punten wordt gezien als de grens van klinisch relevantie voor ernstige DED). Het verschil tussen de effectiviteit van CsA 0,1% (Ikervis®) en vehiculum op de OSDI-score is echter niet statistisch significant, dit kan mogelijk worden verklaard door de capaciteit van het vehiculum (cationische emulsie) an sich op de subjectieve uitkomstmaten. Dit wordt ook beschreven in de DEWS richtlijn.^[21]

Kunsttranen

In de SANSIKA studie mochten patiënten onbeperkt kunsttranen gebruiken, dit kan invloed hebben gehad op de subjectieve symptomen en dus de OSDI-score. Mogelijk is dit een verklaring voor het grote effect in de vehiculum arm van de studie.

Meta-analyse Wan et al. 2015^[24] – Ciclosporine 0,05% (Restasis®) vs. controle
Bij de literatuursearch beschreven in 3.1, is een meta-analyse gevonden van het Amerikaanse product Restasis®. Dit betreft een CsA 0,05% oogdruppel met een oculaire emulsie als vehiculum. In deze beoordeling wordt deze meta-analyse gebruikt als achtergrond informatie voor de effectiviteit van CsA oogdruppels.

In deze meta-analyse zijn 12 RCT's geïnccludeerd waarin de effectiviteit en veiligheid van 0,05% CsA oogdruppels (Restasis®) is onderzocht. Deze studie is geëxcludeerd voor de beoordeling van Ikervis omdat het een ander product dan Ikervis® of de AB/DB CsA 0,05% betreft. Echter dit product is qua vehiculum (oculaire emulsie) vergelijkbaar met CsA 0,1% (Ikervis®). Studies werden in de meta-analyse geïnccludeerd wanneer patiënten waren gediagnostiseerd met DED. De inclusiecriteria voor DED waren minder streng dan in de SANSIKA (Ikervis®) studie en bevat dus ook patiënten die minder ernstig zijn aangedaan. De patiënten uit de studies vielen (net als in de SANSIKA studie) in verschillende categorieën van DED, zowel traanaanmaak deficiëntie als overmatige verdamping van het traanvocht. Behandeling met topicale 0,05% CsA (Restasis®) werd vergeleken met kunsttranen, vehiculum of geen topicale behandeling en tenminste een van de volgende uitkomstmaten werd gerapporteerd: OSDI, CFS, TBUT, Schirmer test, goblet cel dichtheid en voorkomen van enig oculair en systemische behandeling gerelateerde ongunstige effecten. Er werden 12 studies geïnccludeerd waarvan de interventie 0,05% CsA in een oculaire emulsie (Restasis®) betrof. 7 studies hadden waterige kunsttranen als controle, 3 studies hadden het Restasis® vehiculum an sich als controle 1 studie betrof ciclosporine in een medisch voedingssupplement. Voor een overzicht van de baseline karakteristieken van de geïnccludeerde studies zie bijlage 6.

In tabel 1 is een overzicht te vinden van de CFS-scores van de CsA 0,05% (Restasis®)-armen van de studies in de meta-analyse van Wan et al. Er wordt een verschil met baseline gevonden variërend van -0,4 tot -3,6 punten op de CFS-score (een verbetering van 1 punt wordt gezien als klinisch relevant). Voor de controle armen ligt dit tussen de -0,02 en -0,8 punten. In deze studies werd voornamelijk waterige kunsttranen gebruikt als controle.

Tabel 1. CFS-score verschil t.o.v. baseline CsA 0,05% vs. controle

CFS	Studieduur	Ciclosporine 0,05%			Controle		
		Baseline	Eindpunt	verschil [±]	Baseline	Eindpunt	verschil [±]
Chen et al. 2010	8 weken	1,86±1,33	0,79±1,34	1,07	2,10±1,33	1,14±1,33	0,77
Demiryay et al 2011	4 maanden	2,7±0,9	0,8±1,0	1,9	2,7±0,8	1,9±1,1	0,8
Guzey et al. 2009 ^x	6 maanden	4,75±2,02	1,17±0,93	3,58	4,86±1,98	4,22±1,67	0,64
Kim et al. 2009	3 maanden	2,23±0,88	1,89*	0,34	2,03±0,95	2,01*	0,02
Perry et al. 2006	3 maanden	3,3±2,4	1,3±1,9	2,0	4,4±3,0	3,9±2,9	1,0
Willen et al. 2008	3 maanden	7,8±4,4	3,0±1,7	4,8	3,7±0,8	3,3±1,2	0,4

[±] Berekend door [score bij nulmeting] minus [score na de behandeling]

* Waarde geschat uit grafiek.

^xIn deze studie werd het vehiculum an sich als controle gebruikt.

In tabel 2 is een overzicht van de OSDI-scores van de studies uit de meta-analyse van Wan et al. opgenomen. Na behandeling met ciclosporine 0,05% wordt een verschil met baseline gevonden tussen de -4,2 en -14 punten op de OSDI-score (-7,3 tot -13,4 punten wordt gezien als klinisch relevant). In de controle armen van de studies ligt dit tussen de +1,5 en -16,6 punten. In deze studies werd voornamelijk waterige kunsttranen gebruikt als controle.

Tabel 2. OSDI-score verschil t.o.v. baseline CsA 0,05% vs. controle

OSDI	studieduur	Ciclosporine 0,05%			Controle		
		Baseline	Eindpunt	verschil [±]	Baseline	Eindpunt	verschil [±]
Guzey et al. 2009 ^x	6 maanden	28,67±5,87	14,72±4,23	13,95	29,25±6,21	22,85±3,91	6,4
Prabhasawat et al. 2012	3 maanden	43,32±3,49	30,0±4,0*	13	38,56±2,76	22,5±2,5*	16,06
Rao et al. 2010	12 maanden	19,1±1,9	14,9±4,2	4,2	18,2±2,9	19,7±2,0	+1,5
Willen et al. 2008	3 maanden	16,9±18,1	10,3±8,7	6,6	18,7±18,4	14,0±14,5	4,7

[±] Berekend door [score bij nulmeting] minus [score na de behandeling]

* Waarde geschat uit grafiek.

^xIn deze studie werd het vehiculum an sich als controle gebruikt.

Uit de meta-analyse van Wan et al. 2015 kan worden geconcludeerd dat behandeling met CsA 0,05% in een oculaire emulsie (Restasis®) resulteert in klinisch relevante verbeteringen t.o.v. baseline op zowel de CFS- als de OSDI-score. De controle arm van deze meta-analyse betrof grotendeels waterige kunsttranen an sich, deze resulteren niet in de klinisch relevant verschil op de CFS-score en in slechts 1 studie in een klinisch relevante verbetering op de OSDI-score. Deze meta-analyse draagt bij aan het bewijs dat ciclosporine oogdruppels klinisch relevant zijn bij de behandeling van patiënten met DED.

Post-hoc subgroep analyse uit SICCANOVE studie^[25]

De SICCANOVE studie is geëxcludeerd voor de beoordeling van Ikervis omdat er in deze studie een bredere patiëntengroep (matig-ernstige DED patiënten) is geïncludeerd en de formulering van CsA 0,1% verschilt van de uiteindelijke formulering van het Ikervis® product. Er is echter wel een relevante post-hoc subgroep analyse uitgevoerd bij de patiënten met een CFS-score van 4 bij baseline (DED patiënten met ernstige keratitis). Dit resulteerde in 85 patiënten (43 in de CsA 0,1%-arm en 42 in de vehiculum arm). Er werd een statistisch significant verschil ($p=0,002$) aangetoond in de verlaging van de CFS-score na 6 maanden in het voordeel van CsA 0,1% (-1,47) vs. vehiculum (-0,69). Deze post hoc analyse draagt bij aan het bewijs voor de effectiviteit van het toevoegen van ciclosporine aan vehiculum. Er werd in de SICCANOVE studie echter een ander vehiculum gebruikt dan in de SANSIKA studie en het geregistreerde product Ikervis®^[4].

Traanaanmaak deficiëntie

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor een specifieke subpopulatie van patiënten die uitsluitend in aanmerking komen voor behandeling met ciclosporine oogdruppels. De behandelaren die gespecialiseerd zijn in het behandelen van DED, de corneaspecialisten, definiëren deze subgroep van patiënten als DED patiënten met ernstige keratitis **waarvan de onderliggende oorzaak een traanaanmaak deficiëntie is**. Deze specifieke groep is niet apart onderzocht in een subgroep analyse in de SANSIKA studie, maar op baseline was de gemiddelde Schirmer test score $3,6 \pm 2,0$ mm in 5 minuten (mediaan: 3,0 (2,0-9,0) in de CsA 0,1%-arm en $3,9 \pm 2,2$ mm in 5 minuten (mediaan: 3,0 (2,0-9,0) in de vehiculum-arm (een Schirmer test score <5 mm in 5 minuten wijst op een traanaanmaak deficiëntie). Hieruit kan dus worden geconcludeerd dat het merendeel van de patiënten in de SANSIKA studie traanaanmaak deficiënte patiënten betrof. In de Wan. et al 2015 meta-analyse zijn studies met zowel traanaanmaak deficiënte patiënten als studies met patiënten met overmatige verdamping van het traanvocht meegenomen. Beide subgroepen van DED hebben echter hetzelfde onderliggende pathogenese: een T-cel gemedieerd inflammatoir proces. Het poolen van de studies in de Wan et al. meta-analyse zal volgens de auteurs een minimale impact hebben op de uitkomsten. Het specificeren van de onderzochte indicatie naar de specifieke patiëntengroep met traanaanmaak deficiëntie is daarom valide.

Samengevat kan worden geconcludeerd dat CsA 0,1% (Ikervis®) bij patiënten met ernstige/matig-ernstige keratitis bij volwassen met DED in studies met een vervolgduur van 6 maanden op de cruciale gunstige uitkomstmaten CFS- en OSDI-score een klinisch relevante verbetering geven ten opzichte van de nulmeting. Er moet hierbij worden opgemerkt dat het effect wordt veroorzaakt door zowel het actieve bestandsdeel ciclosporine, als het vehiculum. In deze beoordeling wordt het effect van ciclosporine in het vehiculum beoordeeld. De werkzaamheid van ciclosporine in een dergelijk vehiculum wordt hierbij ondersteund door de resultaten van een vergelijkbaar CsA 0,05% oogdruppel product (Restasis®).

Conclusie

Toediening van CsA 0,1% oogdruppel (Ikervis®) in een frequentie van 1x/dag 1 druppel in het/de aangedane oog/ogen resulteert in een klinisch relevante verbetering op de cruciale uitkomstmaten CFS- en OSDI-score ten opzichte van de nulmeting bij behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. Deze effectiviteit is ook geldend voor de specifieke patiëntengroep met een traanaanmaak deficiëntie, daar het merendeel van de onderzochte patiëntenpopulatie van de ciclosporine 0,1% (Ikervis®) studie traanaanmaak deficiënt is (gezien de baseline Schirmer score van de geïncludeerde patiënten).

3.4

Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerkingen van CsA 0,1% oogdruppels waren oogpijn (19,2%), oogirritatie (17,8), traanproductie (6,4%), oculaire hyperemie (5,5%) en erytheem van het ooglid (1,7%), die meestal tijdelijk van aard waren en optraden tijdens de instillatie. Het merendeel van de bijwerkingen die in klinisch onderzoek bij het gebruik van CsA 0,1% oogdruppels werden gemeld, waren oculair en mild tot matig van aard. Eén geval van ernstige epitheelrosie van de cornea, door de onderzoekers geïdentificeerd als corneadecompensatie, herstelde zonder dat er sequelae werden gemeld.

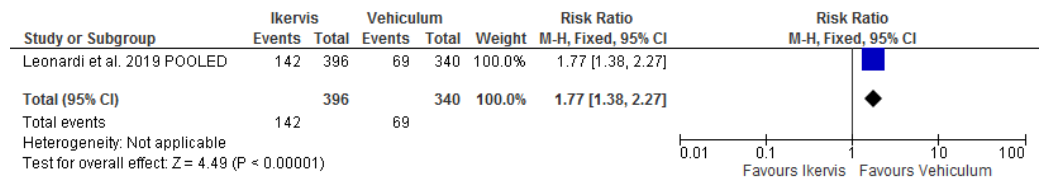
Voor de bijwerkingen van AB/DB CsA 0,05% is geen SmPC of EPAR voorhanden daar dit geen geregistreerd handelsproduct betreft.

Tabel 3: Ongunstige effecten van CsA 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij patiënten met ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom

	ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) ^[1]	apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine oogdruppels
meest frequent	Erytheem van het ooglid, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie, gezichtsvermogen wazig, ooglidooedeem, conjunctivale hyperemie, oogirritatie, oogpijn, indruppelingsplaatspijn, irritatie van indruppelingsplaats, erytheem op indruppelingsplaats, traanproductie op indruppelingsplaats.	-
ernstig	Epitheelrosie van de cornea	

1. Incidentie interventie gerelateerde ongunstige effecten

In de gepoolde uitkomsten van de studies SANSIKA en SICCANOVE (Leonardi et al. ^[26]) waren er na behandeling met CsA 0,1% (Ikervis®) bij patiënten met matige tot ernstige DED met een vervolgduur van 6 maanden 142 patiënten van de totaal 396 patiënten (35,9%) die een interventie gerelateerd ongunstig effect hebben doorgemaakt. In de vehiculum-arm waren dat er 69 van de 340 patiënten (20,3%). De RR van de gepoolde analyse bedroeg 1,77 (95% BI: 1,38; 2,27). Dit is een statistisch significant verschil.

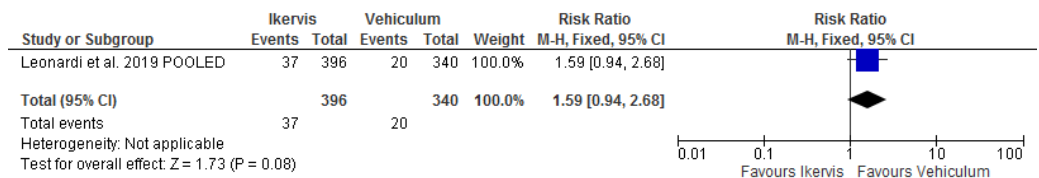


Figuur 3. Forest-plot incidentie interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten CsA 0,1% (Ikervis®) vs. vehiculum uit gepoolde SANSIKA en SICCANOVE^[26]

2. Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de gepoolde uitkomsten van de studies SANSIKA en SICCANOVE (Leonardi et al. ^[26]) waren er na behandeling met CsA 0,1% (Ikervis®) bij patiënten met matige tot ernstige DED met een vervolgduur van 6 maanden 37 patiënten van de in totaal 396

patiënten (9,3%) die het gebruik staakten vanwege bijwerkingen. In de vehiculum-arm waren dat er 20 van de 340 patiënten (5,9%). De RR van de gepoolde analyse bedroeg 1,59 (95% BI: 0,94; 2,68). Dit is een niet statistisch significant verschil.



Figuur 4. Forest-plot stakers als gevolg van ongunstige effecten CsA 0,1% (Ikervis®) vs. vehiculum uit gepoolde SANSIKA en SICCANOVE^[26]

3.4.1 Overige overwegingen

Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten

Uit de gepoolde analyse van Leonardi et al. 2019^[26] kwamen ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten voor bij 86/396 (21.7%) patiënten in de Ikervis®-arm en bij 35/340 (10.3%) patiënten in de vehiculum arm (OR: 2,42 (1,58, 3,69)).

Ernstige DED en ongunstige effecten.

Bij patiënten met ernstige DED kunnen er veranderingen in de morfologie en de gevoeligheid van de sensorische zenuwen, wat resulteert in neurotoxiciteit. Hierdoor kan de gevoeligheid van het oogoppervlak afnemen. Het is mogelijk dat bijwerkingen zoals irritatie en pijn minder voorkomen in deze patiënten. Echter is er ook een paradoxale reactie mogelijk, waarbij door de behandeling de neuronen in het oog verbeteren en er juist in de loop van de behandeling meer oculaire klachten worden ervaren (discrepantie objectieve en subjectieve bevindingen).

Discussie:

Behandeling met CsA 0,1% (Ikervis®) verhoogd ten opzichte van vehiculum an sich de kans op interventie gerelateerde effecten. Het aantal stakers als gevolg van ongunste effecten is gelijk in zowel de patiënten behandeld met CsA 0,1% (Ikervis®) als de patiënten die alleen het vehiculum kregen toegediend.

Door het ontbreken van data voor AB/DB CsA 0,05% is het onzeker of de bijwerkingen vergelijkbaar zijn CsA 0,1% (Ikervis®). De CHMP concludeert dat het veiligheidsprofiel van CsA 0,1% (Ikervis®) acceptabel is. De meerderheid van de bijwerkingen zijn gerelateerd aan de toediening van de oogdruppels en het risico van systemische blootstelling is laag.

Conclusie

Toediening van CsA 0,1% oogdruppel (Ikervis®) in een frequentie van 1x/dag 1 druppel in het/de aangedane oog/ogen resulteert bij patiënten met matige tot ernstige DED in een acceptabel bijwerkingen profiel. De ongunstige effecten zijn ook geldend voor de specifieke patiëntengroep met een traanaanmaak deficiëntie, daar het merendeel van de onderzochte patiëntenpopulatie van de CsA 0,1% (Ikervis®) studie traanaanmaak deficiënt is (gezien de baseline Schirmer score van de geïncludeerde patiënten). De meest voorkomende bijwerkingen zijn niet ernstig en gerelateerd aan de toediening. CsA 0,1% (Ikervis®) resulteert niet in een statistisch significant verschil in het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten tov vehiculum an sich. Voor de AB/DB CsA 0,05% zijn geen gegevens betreffende deze uitkomstmaat.

3.5 Ervaring

De ervaring met Ciclosporine oogdruppels is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met ciclosporine oogdruppels vergeleken met apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine oogdruppels

	<i>ciclosporine oogdruppels (Ikervis®)</i>	<i>apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine oogdruppels</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet- chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid van CsA 0,1% (Ikervis®) is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen. Voor de toepasbaarheid van CsA 0,05% is geen SmPC of EPAR voorhanden daar dit geen geregistreerd handelsproduct betreft daarom wordt alleen de toepasbaarheid van Ikervis® besproken. Daar het in de AB/DB CsA 0,05% ook om het oculaire geneesmiddel ciclosporine gaat, is de toepasbaarheid van beide behandeling vergelijkbaar.

Contra-indicaties

Actieve of vermoedelijke oculaire of peri oculaire infectie.

Specifieke groepen

CsA 0,1% (Ikervis®) is niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van oculaire herpes en moet derhalve voorzichtig bij dergelijke patiënten worden gebruikt.

Contactlenzen

Patiënten die contactlenzen dragen, zijn niet onderzocht. Een zorgvuldige controle van patiënten met ernstige keratitis wordt aanbevolen. Contactlenzen moeten vóór instillatie van de oogdruppels tegen bedtijd worden verwijderd en kunnen na het wakker worden weer worden ingedaan.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

CsA 0,1% (Ikervis®) wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van CsA 0,1% (Ikervis®) bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na systemische toediening van ciclosporine bij blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor de klinische doeleinden van CsA 0,1% (Ikervis®). CsA 0,1% (Ikervis®) wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico

voor de foetus.

Borstvoeding

Na orale toediening wordt ciclosporine uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van ciclosporine op pasgeborenen/zuigelingen. Bij therapeutische doses ciclosporine in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met CsA 0,1% (Ikervis®) moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Interacties

Er is weinig ervaring met CsA 0,1% (Ikervis®) bij de behandeling van patiënten met glaucoom. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze patiënten gelijktijdig worden behandeld met CsA 0,1% (Ikervis®), vooral met bètablokkers, waarvan bekend is dat ze de traansecretie verminderen.

Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder ciclosporine, kunnen de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten aantasten. Gelijktijdige toediening van CsA 0,1% (Ikervis®) met oogdruppels die corticosteroiden bevatten, zouden de effecten van CsA 0,1% (Ikervis®) op het immuunsysteem kunnen versterken

Waarschuwingen en voorzorgen

CsA 0,1% (Ikervis®) bevat cetalkoniumchloride dat oogirritatie kan veroorzaken.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Ciclosporine oogdruppels is weergegeven in tabel 5.

Het gebruikte vehiculum van CsA 0,1% (Ikervis®) is verschillende met dat van de AB/DB CsA 0,05% oogdruppels. Het vehiculum van CsA 0,1% (Ikervis®) is een cationische emulsie, waar de apotheek- en doorgeleverde bereiding van CsA 0,05% een waterige oplossing is. Deze emulsie kan resulteren in een tijdelijk wazig zicht na toediening.

De houdbaarheid van CsA 0,1% (Ikervis®) is 3 jaar en zit in units voor eenmalig gebruik. De houdbaarheid van AB/DB CsA 0,05% is 1-6 weken en na openen een dag tot een maand.

Tabel 5: Gebruiksgemak van ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) vergeleken met apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels

	<i>Ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®)</i>	<i>apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels</i>
Toedieningswijze	Oculaire druppel	Oculaire druppel
Toedieningsfrequentie	1dd	≥2dd

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Toediening van CsA 0,1% oogdruppel (Ikervis®) in een frequentie van 1x/dag 1 druppel in het/de aangedane oog/ogen resulteert in een klinisch relevante verbetering op de cruciale uitkomstmaten CFS- en OSDI-score ten opzichte van de nulmeting bij behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. Deze effectiviteit is ook geldend voor de specifieke patiëntengroep met een traanaanmaak deficiëntie, daar het merendeel van de onderzochte patiëntenpopulatie van de ciclosporine 0,1% (Ikervis®) studie traanaanmaak deficiënt is (gezien de baseline Schirmer score van de geïnccludeerde patiënten).

Toediening van CsA 0,1% oogdruppel (Ikervis®) in een frequentie van 1x/dag 1 druppel in het/de aangedane oog/ogen resulteert bij patiënten met matige tot ernstige DED in een acceptabel bijwerkingen profiel. De ongunstige effecten zijn ook geldend voor de specifieke patiëntengroep met een traanaanmaak deficiëntie, daar het merendeel van de onderzochte patiëntenpopulatie van de CsA 0,1% (Ikervis®) studie traanaanmaak deficiënt is (gezien de baseline Schirmer score van de geïnccludeerde patiënten). De meest voorkomende bijwerkingen zijn niet ernstig en gerelateerd aan de toediening. CsA 0,1% resulteert niet in een statistisch significant verschil in het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten tov vehiculum an sich. Voor de AB/DB CsA 0,05% zijn geen gegevens betreffende deze uitkomstmaat. De ervaring met CsA 0,1% oogdruppel (Ikervis®) is beperkt, de ervaring met AB/DB 0,05% oogdruppels is ruim. Daarbij zijn geen grootse beperkingen in de toepasbaarheid van CsA 0,1% oogdruppels (Ikervis®). De hulpstof cetalkonium chloride kan oogirritatie veroorzaken. Het gebruiksgemak van ciclosporine 0,1% oogdruppels vs. apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels is mogelijk wat beter doordat er met de verpakking voor eenmalig gebruik een langere houdbaarheid wordt verkregen.

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) een meerwaarde hebben ten opzichte van de nulmeting (voor de start van de behandeling). Doordat er geen informatie is betreffende de gunstige en ongunstige effecten van de apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels, is het niet mogelijk om een uitspraak over de waarde van ciclosporine 0,1% (Ikervis®) ten opzichte van apotheek- en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine 0,05% oogdruppels te doen. Op grond van de samenstelling is aannemelijk dat sprake is van een (nagenoeg) gelijkwaardig product.

De gevonden effecten zijn ook geldend voor de specifieke patiëntengroep van volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen, daar het merendeel van de onderzochte patiëntenpopulatie van de ciclosporine 0,1% (Ikervis®) studie traanaanmaak deficiënt is (gezien de baseline Schirmer score van de geïnccludeerde patiënten).

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks beh | 22 augustus 2019

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Volgens oogartsen.nl kan behandeling met ciclosporine oogdruppels soms een optie zijn bij ernstige gevallen van droge ogen. In principe kortdurend gebruiken om ontstekingsfactoren te verminderen. Behandeling dient te geschieden door een oogarts.

5.2 Nieuw advies

Voor de behandeling van ernstige keratitis bij volwassenen met het droge ogen syndroom, waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks behandeling met kunsttranen. De behandeling moet worden ingesteld door een oogarts of een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gekwalificeerd is in oogheelkunde. De respons op de behandeling dient ten minste om de 6 maanden opnieuw te worden beoordeeld.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks beh | 22 augustus 2019

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in mei 2019 met de volgende zoektermen:

1. Ikervis OR NOVA22007 OR (ciclosporine 0,1%) OR (cyclosporine 0,1%) AND (ciclosporine 0,05%) OR (cyclosporine 0,05%) AND (dry eye disease) OR DED OR (dry eye syndrome) AND clinical trial
2. Ikervis OR NOVA22007 OR (ciclosporine 0,1%) OR (cyclosporine 0,1%) AND (dry eye disease) OR DED OR (dry eye syndrome) AND clinical trial
3. (ciclosporine 0,05%) OR (cyclosporine 0,05%) AND (dry eye disease) OR DED OR (dry eye syndrome) AND clinical trial

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks beh | 22 augustus 2019

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
SANSIKA ^[23]	RCT, fase III, follow-up: 6 mnd	N=245 (FAS) (2:1) n=154 CsA 0,1% n=91 vehiculum	Volwassenen gediagnostiseerd met ernstige DED. CFS-score van 4, Schirmer tear test (zonder verdoving) tussen ≥ 2 mm/5 min en < 10 mm/5 min en een Oculair Surface Disease Index (OSDI)-score van ≥ 23 .	CsA 0,1% vs. vehiculum 1x/dag 1 druppel in beide ogen	Primair: CFS-OSDI responder rate Secundair: CFS, OSDI, global VAS, combined CFS-VAS responder rate, complete corneal clearing rate, lissamine groen score, Schirmer test, TBUT, NEI-VQF-25, HLA-DR expressive, traamfilm osmolariteit, veiligheid.	FAS populatie: CsA 0,1%: N=241 Het eindpunt is geanalyseerd op de full analysis set (FAS). Missende data werd aangevuld als nonresponder of de <i>last observation carried forward</i> (LOCF)-procedure werd gebruikt.
Geëxcludeerd uit de lit. search, wel gebruikt als achtergrond informatie						
Wan et al. 2015 ^[24, 27-30]	Systematic review and meta-analysis	1367	Patiënten uit 12 verschillende studies met droge ogen syndroom (DED) met verschillende onderliggende oorzaken (meibomian gland dysfunction, contact lens use, trachoma, thyroid-associated orbitopathy en niet specifieke oorzaken)	0,05% ciclosporine vs. control Controle groep verschilde tussen de studies (kunsttranen of vehiculum)	ISDI, TFBUT, Schirmer test, treatment related adverse effects	

VAS: global score of oculair discomfort; **TBUT:** tear break-up time; **CFS:** corneal fluorescent staining score op de gemodificeerde Oxford schaal; **FAS:** Full Analyse Set; **HLA-DR:** Humaan leukocyt antigen-DR

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Baudouin et al. 2017 ^[25] (SICCANOVE)	Het vehiculum wat gebuikt is in deze studie is verschillend aan het vehiculum in het geregistreerde product Ikervis® wat hier ter beoordeling ligt (BAK vs. CKC). Daarnaast zijn er in deze studie ook patiënten met milde DED geïnccludeerd. Deze populatie verschilt van de populatie uit de PICO.
Leonardi et al. 2019 ^[26] (Pooled analysis SICCANOVE en SANSIKA)	De CFS van de gehele studiep populatie wordt gerapporteerd, echter zijn patiënten die geen meting hadden op maand 6 hierbij geëxcludeerd, dit leidt tot een mogelijk ernstige overschatting van het effect. De OSDI uitkomstmaat is niet meegenomen in deze gepoolde analyse. De resultaten van de gecombineerde CFS-OSDI score voor de ernstige DED patiënten zullen als ondersteunend worden geschouwd.
Baudouin et al. 2015 ^[31] (POST SANSIKA)	Geen RCT
Pisella et al. 2018 ^[32] (ATU 2018)	Geen RCT
Alle publicaties van de RCT's uit Wan et al. 2015.	Al geïnccludeerd in de meta-analyse van Wan et al.
Baiza-Duran et al.	Het gebruikte vehiculum betrof het gepatenteerde Sophisen®, een waterige micel oplossing

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) bij de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom waaraan een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die niet is verbeterd ondanks beh | 22 augustus 2019

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2015	Samenvatting van de productkenmerken Ikervis® ^[1]
EMA / CBG	2015	European Public Assessment Report (EPAR) ciclosporine oogdruppels
DEWS	2017	TFOS DEWS II richtlijn ^[8, 11, 21]
NHG	2018	NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (tweede herziening) ^[9]
Amsterdam UMC	2019	Protocol bij gebruik ciclosporine A druppels bij traanaanmaak deficiëntie ^[18]
American Academy of Ophthalmology	2018	Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern ^[6]

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Leonardi et al 2016 ^[23] (SANSIKA)		
	CsA 0,1% (n=154)	Vehiculum (n=91)	Totaal (n=245)
Leeftijd (jaren), gemiddelde (SD)	60,8 (13,5)	62,1 (11,8)	61,3 (12,9)
Vrouw (%)	126 (81,8)	83 (91,2)	209 (85,3)
Sjörgeren Syndroom (%)	58 (37,7)	34 (37,4)	92 (37,6)
Tijd sinds diagnose (jaren), gemiddelde (SD)	8,8 (7,1)	9,7 (6,7)	9,1 (7,0)
Schirmer test (mm/5 minuten), gemiddelde (SD)	3,7 (2,0)	3,9 (2,2)	-
Schirmer test (mm/5 min minute), mediaan (min-max)	3,0 (2,0-9,0)	3,0 (2,0-9,0)	-
OSDI score, gemiddelde (SD)	61,4 (19,4)	58,8 (18,4)	-
Global VAS assess,emt (mm), gemiddelde (SD)	55,6 (20,6)	54,5 (18,5)	-

SD: Standaard deviatie

Bijlage 6: Karakteristieken van de door Wan et al. 2015 geïncludeerde studies.

Table 1. Characteristics of included trials

	Country	Etiology	Intervention	Pts/Eyes (n)	Mean Age (Yr) ± SD		Male/Female		FU	Completion of FU	
					CsA	Control	CsA	Control		CsA	Control
Guzey ³¹	Turkey	Trachoma	Vehicle	64/128	61.48 ± 6.88	60.51 ± 8.23	14/18	15/17	6mo	N/A	
Demiryay ³⁹	Turkey	Non-specific	Artificial Tears	42/84	46.59 ± 12.258	44.3 ± 14.36	2/20	0/20	4mo	22/22	20/20
Altıparmak ³⁸	Turkey	Thyroid Orbitopathy	Artificial Tears	45/90	41 ± 1.1	40.9 ± 8.8	2/11	4/20	6mo	13/20	24/25
Willen ³⁷	US	Contact Lens Wearer	Artificial Tears	44/88	44 ± 12.6	42.2 ± 14.8	4/18	3/19	3mo	22/22	22/22
Kim ⁴¹	Korea	Non-specific	Artificial Tears	100/200	41.34 ± 9.72	35.86 ± 8.47	23/27	17/33	3mo	43/50	41/50
Prabhasawat ³³	Thailand	Meibomian Gland Dysfunction	Artificial Tears	70/140	48.1 ± 13.93	54.97 ± 12.98	7/29	6/28	3mo	31/36	33/34
Sall ³⁶	US	Non-specific	Vehicle	585/1170	58.7 ± 13.9	59.9 ± 14.3	49/244	59/233	6mo	235/293	218/292
Chen ³⁰	China	Non-specific	Vehicle	233/466	46.58 ± 11.12	46.01 ± 12.14	33/83	29/88	8 wk	N/A	
Rao ³⁴	US	Non-specific	Artificial Tears	74/148	47.5 ± 5.9	48.2 ± 6.3	17/16	16/25	12 mo	36/41	22/33
Perry ³²	US	Meibomian Gland Dysfunction	Artificial Tears	33/66	N/A		N/A		3 mo	12/16	14/17
Jackson ⁴⁰	US	Non-specific	Drug omitted*	56/112	N/A		N/A		6 mo	20/28	23/28
Salib ³⁵	US	Non-specific DES patients having LASIK	Artificial Tears	21/42	N/A		N/A		12 mo	11/11	10/10

* Compared medical food supplement with and without topical 0.05% cyclosporine A.

Pts = patients; SD = standard deviation; FU = follow-up; Yr = years; Mo = months; Wk = weeks; Conc. = concentration; N/A = data not available; US = United States; artificial tears = preservative-free artificial tears; LASIK = laser in situ keratomileusis.

Bijlage 7: Risk of Bias tabel

SANSIKA 2016	Random sequence generation (selection bias)	+
	Allocation concealment (selection bias)	?
	Blinding of participants and personnel (performance bias)	+
	Blinding of outcome assessment (detection bias)	?
	Incomplete outcome data (attrition bias)	+
	Selective reporting (reporting bias)	+
	Other bias	?

Literatuur

1. EMA. SmPC Ikervis.
2. Nederland Z. Horizonscan Geneesmiddelen - Restasis. Geraadpleegd via <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/ciclosporin-neurologische-aandoeningen-oogaandoeningen%5B2%5D/versie2>.
3. CBG. geneesmiddeleninformatiebank.
4. CHMP. EPAR Ikervis.
5. oogartsen.nl. Droge ogen (keratoconjunctivitis sicca, Sjorgensyndroom). Geraadpleegd via https://www.oogartsen.nl/oogartsen/overige_oogziekten/droge_ogen/.
6. Akpek EK, Amescua G, Farid M, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern(R). Ophthalmology 2018; 126: P286-P334.
7. Pricker CLZ, M.J.W. Paridaens, A.D.A. FTO-online: Droge ogen. 2017.
8. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. Ocul Surf 2017; 15: 802-12.
9. NHG. NHG standaard Rood oog en oogtrauma (tweede herziening). 2018.
10. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. Acta Ophthalmol 2014; 92: 161-6.
11. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. Ocul Surf 2017; 15: 575-628.
12. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. The Ocular Surface 2017; 15: 438-510.
13. Stevenson W, Chauhan SK and Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. Arch Ophthalmol 2012; 130: 90-100.
14. Deschamps N, Ricaud X, Rabut G, et al. The impact of dry eye disease on visual performance while driving. Am J Ophthalmol 2013; 156: 184-9 e3.
15. Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, et al. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. Clin Ophthalmol 2015; 9: 1719-30.
16. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, 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 Epidemiol 2006; 13: 263-74.
17. Farmacotherapeutisch compas. Geraadpleegd via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/ciclosporine_bij_oogaandoening.
18. AMC. Amsterdam UMC CsA protocol 2019 feb. 2019.
19. Z-index. Taxe oktober 2018. Geraadpleegd via.
20. Behrens A, Doyle J and Stern L. A Delphi Approach to Treatment Recommendations. Cornea 2006; 25.
21. Novack GD, Asbell P, Barabino S, et al. TFOS DEWS II Clinical Trial Design Report. Ocul Surf 2017; 15: 629-49.
22. Miller. Minimal Clinically Important Difference for the Ocular Surface Disease Index. 2010.
23. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. Eur J Ophthalmol 2016; 26: 287-96.
24. Wan KH, Chen LJ and Young AL. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Ocul Surf 2015; 13: 213-25.
25. Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, et al. A randomized study of the

- efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol* 2017; 27: 520-30.
26. Leonardi A, Messmer EM, Labetoulle M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 125-31.
 27. Kim EC, Choi JS and Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 206-13.e3.
 28. Chen M, Gong L, Sun X, et al. A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010; 26: 361-6.
 29. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-9.
 30. Rao SN. Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010; 26: 157-64.
 31. Baudouin C, de la Maza MS, Amrane M, et al. One-Year Efficacy and Safety of 0.1% Cyclosporine a Cationic Emulsion in the Treatment of Severe Dry Eye Disease. *Eur J Ophthalmol* 2017; 27: 678-85.
 32. Pisella PJ, Labetoulle M, Doan S, et al. Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 289-99.



Budget impact analyse van ciclosporine
(Ikervis®) voor de indicatie ernstige keratitis
bij volwassen patiënten met het droge ogen
syndroom die niet is verbeterd ondanks
behandeling met traanvervangende middelen

Voor beoordeling vrijstelling FE-onderzoek in het kader van
opname in het GVS

Datum 5 april 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015165159
Volgnummer	2018062700
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasma, plv. secretaris PPasma@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. R.H. Ophuis, MSc
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Santen GmbH

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—7
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
3	Budget impact analyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15
	Bijlage—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als ciclosporine 0,1% oogdruppels (Ikervis®) wordt opgenomen op lijst 1B van het geneesmiddelen vergoedingssysteem (GVS). Dit geneesmiddel kan worden ingezet voor de behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom (dry eye disease, DED) die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen. Deze budget impact analyse (BIA) is opgesteld ten behoeve van een FE-vrijstellingsaanvraag. Indien de budget impact minder dan €10 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling van de kosteneffectiviteit laag.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (A.I.P.), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiënten groep waarvoor de fabrikant claimt dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Ciclosporine (Ikervis®) is geregistreerd voor "Ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen." ¹ De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor een specifieke subpopulatie van patiënten die uitsluitend in aanmerking komen voor behandeling met ciclosporine oogdruppels. De behandelaren die gespecialiseerd zijn in het behandelen van DED, de corneaspecialisten, definiëren deze subgroep van patiënten als DED patiënten met ernstige keratitis waarvan de onderliggende oorzaak een traanaanmaak deficiëntie is. De subpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd is daarom kleiner dan de patiëntenpopulatie waarvoor Ikervis® geregistreerd is.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

DED is een ontstekingsziekte van het oog.² De pathogenese is niet geheel bekend.² Bij patiënten met ernstige DED is sprake van een vicieuze cirkel van ontsteking en schade aan het oogoppervlak, wat uiteindelijk kan leiden tot een chronische vorm van DED.³ Chronische DED kan leiden tot ernstige oculaire complicaties, waaronder ernstige corneaontsteking (keratitis), ooginfecties en perforatie van het oogoppervlak. Deze complicaties kunnen uiteindelijk tot een verminderd gezichtsvermogen leiden.

Voor de behandeling van DED zijn de "Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II" (TFOS DEWS II) richtlijnen van toepassing.⁴ De eerste stap in de behandeling van DED bestaat uit de beïnvloeding van omgevingsfactoren (indien relevant), zoals het aanpassen van de luchtvochtigheid of het gebruik van contactlenzen verminderen, en de toepassing van kunsttranen. Deze behandelingen worden doorgaans ingezet in de eerste lijn (door de huisarts) en bieden alleen symptomatische verlichting. DED patiënten met ernstige keratitis zullen onvoldoende effect ervaren van deze behandelingen. Defecten aan het oogoppervlak

bij ernstige keratitis vormen aanleiding om patiënten door te verwijzen naar de oogarts. Als de DED diagnose is bevestigd dan wordt de patiënt behandeld volgens de tweede stap van de TFOS DEWS II richtlijnen.⁴ In de tweede behandelstap worden kunsttranen, lokale corticosteroiden (voor kortdurend gebruik), secretagogen en lokale non-glucocorticosteroïde ontstekingsremmers zoals ciclosporine aanbevolen.⁴ Lokale corticosteroiden zijn gecontra-indiceerd bij ernstige keratitis en secretagogen zijn volgens de registratiehouder voor DED niet beschikbaar in Nederland. Voor langer durende behandelingen wordt ciclosporine toegepast. De TFOS DEWS II richtlijn is toegespitst op de algemene DED patiënten populatie. DED patiënten met ernstige keratitis waarbij een traanaanmaak deficiëntie ten grondslag ligt en die uitsluitend aangewezen zijn op langdurige behandeling met ciclosporine oogdruppels betreffen een subpopulatie. In Nederland is voor deze specifieke subgroep van DED patiënten met ernstige keratitis als gevolg van een traanaanmaak deficiëntie een behandelprotocol opgesteld door de cornea specialisten van het Amsterdam UMC.⁵ Hierin staat beschreven dat behandeling met ciclosporine oogdruppels gestart dient te worden wanneer er sprake is van een traanaanmaak deficiëntie. De traanaanmaak deficiëntie wordt gediagnosticeerd door middel van een Schirmer test en een Lissamine groen kleuring. Wanneer er geen verbetering is opgetreden na 6 maanden dient de behandeling met ciclosporine te worden gestopt.

Momenteel worden er alleen apotheekbereidingen en doorgeleverde bereidingen van ciclosporine oogdruppels off-label voorgeschreven. Indien Ikervis® op lijst 1B van het GVS wordt geplaatst dan zou dit de eerste geregistreerde toedieningsvorm van ciclosporine voor de indicatie DED zijn in Nederland. De meeste doorgeleverde bereidingen bevatten conserveermiddelen om een langdurig gebruik mogelijk te maken. Ikervis® oogdruppels behoeven door de unieke unitdose toedieningsvorm geen conserveermiddelen te bevatten. Daarnaast bestaat het vehiculum in de oogdruppels uit een actieve cetalkoniumchloride (CKC) emulsie, dat volgens de registratiehouder naast ciclosporine een gunstig effect heeft op de symptomen van de patiënt en bovendien samen met de 0,1% sterkte een éénmaal daagse dosering mogelijk maakt.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Er is weinig bekend over de epidemiologie van DED in Nederland. Onderzoek onder oogartsen in zes West-Europese landen laat zien dat de prevalentie van door de oogarts behandelde DED varieert van 0,02% in Zweden tot 0,07% in Duitsland.⁶ Bij 12 tot 24% van deze patiënten is er sprake van ernstige DED, wat de doelgroep is voor behandeling met ciclosporine.⁶ Gebaseerd op gemiddelde percentages wordt de prevalentie van ernstige DED in Nederland geschat op 0,0081% (18% van 0,045%). Gemiddeld is 2% van deze patiënten jonger dan 18 jaar. Het aantal volwassenen met ernstige DED in Nederland wordt daarmee geschat op 1.366. Naar schatting zal ciclosporine bij ongeveer 5% van deze patiënten om verschillende redenen gecontra-indiceerd zijn, bijvoorbeeld door een verhoogde oogboldruk of bepaalde defecten aan het oogoppervlak.¹ Hierdoor zullen er 1.298 patiënten in aanmerking komen voor Ikervis®.

De schatting van het patiënten aantal op basis van de Europese studie kan geverifieerd worden aan de hand van gegevens uit de GIP databank. In 2017 werden kunsttranen gebruikt door 640.780 patiënten.⁷ Ciclosporine oogdruppels werden gebruikt door 1.293 gebruikers.⁷ Dit aantal komt overeen met het aantal patiënten met ernstige DED dat geschat is op basis van de Europese studie. Er wordt aangenomen dat 1.298 patiënten jaarlijks in aanmerking komen voor een behandeling met Ikervis® (Tabel 1).

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks behandeld wordt met Ikervis®

Jaar	Totaal aantal patiënten met ernstige DED	Marktpenetratie	Totaal aantal patiënten dat behandeld wordt met Ikervis®
1	1.298	100%	1.298
2	1.298	100%	1.298
3	1.298	100%	1.298

Marktpenetratie

Het is te verwachten dat alle patiënten bij opname van Ikervis® in het basispakket zullen overgaan op dit middel, omdat vanaf dat moment doorgeleverde bereidingen in principe niet meer vergoed worden. Daarom is een marktpenetratie van 100% aangenomen gedurende de eerste drie jaar na opname in het basispakket (Tabel 1).

Off-label gebruik

Omdat de huidige vergoedingsaanvraag een kleinere populatie betreft dan de populatie waarvoor Ikervis® is geregistreerd bestaat er mogelijk een risico op "off-label" gebruik, dat wil zeggen gebruik buiten de aangevraagde indicatie voor vergoeding.

2.2 Substitutie

In de huidige situatie zijn er geen geregistreerde ciclosporine bevattende oogdruppels verkrijgbaar. Alle beschikbare ciclosporine bevattende oogdruppels zijn doorgeleverde bereidingen. Deze bereidingen worden echter wel vergoed door zorgverzekeraars. Volgens de "Annex geregistreerd adequaat alternatief" van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd worden de doorgeleverde bereidingen in principe niet meer vergoed indien Ikervis® op lijst 1B van het GVS wordt geplaatst.⁸ De verwachting is daarom dat Ikervis® alle huidige doorgeleverde bereidingen in zijn geheel zal vervangen.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Ikervis®

Ikervis® bevat 0,1% ciclosporine en dient één maal per dag te worden aangebracht (één druppel per oog).¹ Het betreft een langdurige behandeling waarbij de respons na 6 maanden beoordeeld dient te worden. De apotheek inkoopprijs (A.I.P.) van Ikervis® bedraagt €78,00 per 30 verpakkingen. Dit is voldoende voor 30 dagen gebruik voor beide ogen. Bij een behandelduur van 12 maanden heeft een patiënt 12 verpakkingen van 30 stuks nodig (365/30). Dit komt neer op jaarlijkse kosten van €936 per patiënt (Tabel 2).

Doorgeleverde bereidingen ciclosporine oogdruppels (off-label)

Momenteel komen er elf niet-geregistreerde apotheekbereidingen van 0,05% en één van 0,1% in aanmerking voor vergoeding.⁹ Dit zijn allemaal doorgeleverde bereidingen, waarvan er 10 geconserveerd zijn en één ongeconserveerd. In vergelijking met een éénmaal daagse dosering van Ikervis® wordt er in de berekeningen van de prijs per dag bij de doorgeleverde bereidingen van ciclosporine oogdruppels uitgegaan van een dosering van tweemaal daags 1 druppel op de aangedane ogen. In de berekening wordt uitgegaan van een volume van 0,05 ml per druppel.

Bijlage 1 beschrijft de jaarlijkse kosten van de ciclosporine oogdruppels die momenteel leverbaar zijn en vergoed worden. Bij het berekenen van de kosten is rekening gehouden met de beperkte houdbaarheid van de oogdruppels. Omdat de marktverdeling van de momenteel vergoede ciclosporine oogdruppels niet bekend is wordt in de budget impact analyse conservatief uitgegaan van de goedkoopste doorgeleverde bereiding (bijlage 1). Dit betreft een geconserveerde bereiding. De kosten komen neer op €1.493 per patiënt per jaar (Tabel 2).

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van Ikervis® en ciclosporine DB bij droge ogen syndroom

	Ikervis®	Ciclosporine DB^A
Dagelijkse dosering	1 druppel per aangedane oog	2 druppels per aangedane oog
Inkoopkosten	€78,00 per 30 verpakkingen. Voldoende voor 30 dagen	€114,56 per flacon van 10 ml
Kosten per jaar	€936	€1.493^B

^A Doorgeleverde bereidingen (off-label).

^B Op basis van de goedkoopste ongeconserveerde doorgeleverde bereiding. In de kostenberekening is rekening gehouden met de houdbaarheid van het product.

DB: doorgeleverde bereiding

Behandelduur

Het is bekend dat 66% van de patiënten verbetert na 1 jaar behandeling met Ikervis® en 35% van deze patiënten krijgt binnen 2 jaar na stoppen opnieuw ernstige DED.^{10, 11} Dit zou betekenen dat het aantal patiënten afneemt: in het eerste jaar zijn er nog 100% van de patiënten, in het tweede jaar is dat afgenomen tot 34% en in het derde jaar is het aantal weer verhoogd tot 57% (doordat 35% van de 66% een terugval heeft). Deze gegevens zijn alleen beschikbaar voor Ikervis®, er zijn geen jaarlijkse verbeteringspercentages bekend voor patiënten die worden behandeld met de huidige ciclosporine oogdruppels. Bovendien is het onbekend hoeveel nieuwe patiënten er jaarlijks bijkomen. Om deze redenen wordt in deze

budget impact analyse aangenomen dat er ieder jaar evenveel patiënten met DED zijn die behandeld worden met ciclosporine oogdruppels. Dit kan mogelijk een overschatting zijn van het aantal patiënten in het tweede en derde jaar na opname in het pakket.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten met DED blijft stabiel in de komende jaren.
- De therapietrouw is 100%.
- De dosering van de doorgeleverde bereidingen van ciclosporine oogdruppels is 2 druppels per dag per aangedane oog. Een druppel bevat 0,05 ml.
- De kosten van ciclosporine oogdruppels in de huidige zorg bedragen €1.493 per patiënt per jaar.
- Indien Ikervis® wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS zullen de doorgeleverde bereidingen in principe niet meer worden vergoed, wat zorgt voor een marktpenetratie van Ikervis® van 100% in de eerste drie jaar na markttoelating.
- Ieder jaar zijn er evenveel patiënten met DED die behandeld worden met ciclosporine oogdruppels.

3 Budget impact analyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer Ikervis® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie DED. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidszorgbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Ikervis® aan het behandelarsenaal voor DED

Jaar	Markt- penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar Ikervis®	Besparingen door substitutie ciclosporine DB	
				Totale kosten/jaar ciclosporine DB	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	100%	1.298	€1.214.928	€1.937.914	€-722.986
2	100%	1.298	€1.214.928	€1.937.914	€-722.986
3	100%	1.298	€1.214.928	€1.937.914	€-722.986

DB: doorgeleverde bereiding

4 Conclusie

Toepassing van ciclosporine (Ikervis®) bij de behandeling van DED zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op €1,2 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket. Wanneer er rekening wordt gehouden met de substitutie van de ciclosporine oogdruppels (doorgeleverde bereidingen) dan zullen er naar verwachting besparingen optreden die geschat worden op €723.000 in het derde jaar na marktintroductie.

In deze budget impact analyse is aangenomen dat alle patiënten over zullen gaan op Ikervis® aangezien doorgeleverde bereidingen in principe niet meer vergoed worden bij de beschikbaarheid van een geregistreerd geneesmiddel.

In de budget impact analyse zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen.

5 Referenties

1. Summary of Product Characteristics Ikervis®. Via: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170629138364/anx_138364_nl.pdf
2. Stevenson, W., Chaudan, S. K., & Dana, R. et al. (2012). Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol.* 130(1):90-100.
3. Baudouin, C. 2007. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. *J Fr. Ophthalmol.* 30, 3, 329-246.
4. Jones, L., Downie, L. E., & Korb, D. et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. 2017. *Ocul Surf.* 15(3):575-628.
5. Amsterdam UMC, afdeling oogheelkunde. Protocol gebruik cyclosporine A druppels bij traanaanmaakdeficientie.
6. Clegg, J. P., Guest, J. F., & Lehman, A. et al. 2006. *Ophthalmic Epidemiol.* 13(4):263-74.
7. GIP databank. Aantal gebruikers 2013-2017 voor ATC-subgroep S01XA: Overige middelen voor oogheelkundig gebruik. Via: https://www.gipdatabank.nl/databank#/g/B_01-basis/gebr/S01XA
8. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. Annex geregistreerd adequaat alternatief. Via: <https://www.igj.nl/documenten/publicaties/2017/08/11/annex-geregistreerd-adequa-at-alternatief>
9. Z-index. Taxe oktober 2018.
10. Baudouin, C. , de la Maza M. S., & Amrane, M. et al. (2017). One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. *Eur J Ophthalmol.* ;1:0.
11. Baudouin, C. (2015). POST-SANSIKA. Clinical study report study NVG 12D122 NOVA22007 (Ciclosporin1 mg/ml).

Bijlage

Bijlage 1: Beschikbare en vergoede ciclosporine oogdruppels in Nederland, kosten en houdbaarheid^A

	Prijs	ml	Stuks	Prijs per stuk	Prijs per dag	Prijs per jaar	Houdbaarheid na bereiding	Houdbaarheid na openen (dagen)
Geconserveerde bereidingen								
ciclosporine oogdruppels 0,05% flacon 10ml sah2	138,84	10	4	€34,71	€4,63	€1.689	1 maand	8
ciclosporine oogdruppels 0,1% flacon 10ml sah2	144,24	10	4	€36,06	€4,81	€1.755	1 maand	8
ciclosporine 0,05% in duratears oogdr fl 10ml df	120	10	1	€120,00	€4,29	€1.564	30 dagen	28
ciclosporine 0,05% in protag mono oogd fl1,5ml bzf	22,88	1,5	1	€22,88	€22,88	€8.351	7 dagen	1
ciclosporine 0,05% in protagens oogdr fl 5ml pa	54	5	1	€54,00	€54,00	€19.710	14 dagen	1
ciclosporine 0,05% in protagens oogdr fl 10ml df	139	10	2	€69,50	€4,96	€1.812	30 dagen	28
ciclosporine 0,05% in protagens oogdr fl 10ml dab	114,56	10	1	€114,56	€4,09	€1.493	6 weken	28
ciclosporine 0,05% in sol benzal oogdr fl 5ml df	135	5	2	€67,50	€4,82	€1.760	30 dagen	28
ciclosporine 0,05% in sol benzal oogdr fl 5ml pa	54	5	1	€54,00	€54,00	€19.710	14 dagen	1
ciclosporine 0,05% in sol benzal oogdr fl 10ml dab	114,56	10	1	€114,56	€4,09	€1.493	6 weken	28
Ongeconserveerde bereidingen								
ciclosporine oogdr 0,05% ongeconserv flac 10ml phl	125,78	10	1	€125,78	€4,19	€1.530	360 dagen	30

^A Aangenomen dat een patiënt 2x 2 druppels per dag gebruikt van 0,05 ml, wat neerkomt op 6 ml per maand. Bij de berekeningen is rekening gehouden met de (beperkte) houdbaarheid van het product. Prijzen gebaseerd op de Z-index.⁸