



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 389/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Cystadrops (mercaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna
(ICD10: E72.0)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystadrops (mercaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD10: E72.0).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Cystynoza jest to schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie, polegające na upośledzeniu metabolizmu cystyny i gromadzeniu się jej w różnych narządach, m.in. nerkach, trzustce i tarczycy. Występuje ono z częstością ok. 1:200 tys. urodzeń. Chorobowość szacuje się na 0,5/100 tys. Najczęstszą formą cystynozy jest cystynoza nefropatyczna wczesnodziecięca, dotycząca 95% populacji chorych. Zgodnie z danymi otrzymanymi od eksperta klinicznego, liczba chorych z cystynozą nefropatyczną w Polsce wynosi 12 osób. Jedynym skutecznym lekiem jest stosowanie mercaptaminy, która zamienia cystynę w cysteinę i mieszaną dwusiarczek cysteiny i cysteaminy. Stosuje się ją doustnie, ale rogowka nie ma unaczynienia, więc dodatkowo należy podawać krople mercaptaminy do oka co najmniej 6 razy dziennie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do oceny skuteczności klinicznej włączono dwa badania: OCT-1 (badanie kliniczne, otwarte, I/IIa fazy) i CHOC (badanie RCT), w których pacjentom podawano do każdego oka 4-5 razy dziennie krople Cystadrops, zawierające 0,55% cysteaminę a jako komparator - cysteaminę w stężeniu 0,1% w kroplach do oczu (w analizie przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w ramieniu ocenianej interwencji). W obydwu badaniach oceniano m.in. fotofobie, która została uznana przez EMA (ang. European Medicine Agency) jako kluczowy punkt końcowy w przypadku cystynozy objawiającej się zmianami w rogowce, a także ostrość wzroku i wrażliwość na kontrast, które również związane są z przebiegiem choroby. W badaniu OCT-1 doszło do istotnej statystycznie



poprawy w obiektywnej ocenie fotofobii w przypadku stosowania kropli Cystadrops przez okres 60 mies. W badaniu CHOC również wystąpiła poprawa w tym zakresie po 90 dniach leczenia. Podobnie, w badaniu OCT-1 doszło do istotnej statystycznie poprawy ostrości wzroku w skali logMAR, zaś w badaniu CHOC wystąpiła także poprawa ostrości wzroku lecz nieustotna statystycznie. W badaniu CHOC ocena statystyczna obu tych parametrów nie była możliwa. W przypadku obydwu badań uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – gęstości kryształów cystyny w rogówce. W obydwu badaniach zmniejszyła się ilość nagromadzonych kryształków cystyny w rogówce (CCCS). Wyniki analizy skuteczności praktycznej, przeprowadzonej na próbie 10 pacjentów spośród 170 obserwowanych, potwierdziła trend w kierunku poprawy w zakresie CCCS w wyniku stosowania kropli do oczu z cysteaminą w stężeniu 0,55% przez okres od 8 do 41 mies.

Na początku badania Al-Hemidan 2017 u wszystkich pacjentów stwierdzono obecność kryształków cystyny w rogówce. U 21 pacjentów stan pozostawał stabilny i u pacjentów utrzymywał się ten sam stopień obecności złogów kryształków cystyny. U 11 pacjentów nastąpił wzrost gęstości kryształków, pomimo aplikacji kropeł ($p = 0,037$) (analizę statystyczną przeprowadzono w badaniu metodą Mantel-Haenszel χ^2 dla trendów liniowych korelując wyniki początkowe z wynikami uzyskanymi podczas ostatniej wizyty follow-up). W publikacji wskazano brak istotnych statystycznie różnic w ostrości wzroku w poszczególnych oczach przed i po badaniu (średni okres obserwacji 4,1 lata).

Do oceny skuteczności praktycznej włączono 1 badanie obserwacyjne: Gahl 2000 przeprowadzone wśród 177 pacjentów z cystynozą nefropatyczną i oczną (7 pacjentów z cystynozą oczną), badanych w National Institutes of Health pomiędzy 1976 i 2000 r. W badaniu tym zaobserwowano, iż niemowlęta w pierwszym roku życia nie wykazują krystalizacji w rogówce lub występuje ona u nich w minimalnym stopniu (CCCS od 0 do 0,25). Następnie wynik CCCS wzrastał liniowo wraz z wiekiem. U pacjentów w wieku 16 miesięcy występowały widoczne kryształy. Natomiast krzywa wzrostu CCCS osiągała plateau na poziomie wyniku 3,00 (poziom max. wyniku CCCS) we wczesnym okresie młodzieńczym. W badaniu 113 pacjentów z cystynozą nefropatyczną w różnym wieku otrzymało krople cysteaminy (początkowo od roku 1986 w stężeniu 0,11%, a następnie od 1990 r. w stężeniu 0,55% w roztworze chlorowodoru sodu, a następnie w roztworze chlorku benzalkoniowego). Pacjenci przyjmowali krople w dawce 1 kropla do 1 oka co godzinę w godzinach czuwania przez przynajmniej 1 rok (uzyskany compliance był różny u poszczególnych pacjentów). Spośród 113 pacjentów 98 rozpoczęło leczenie z wynikiem CCCS ≥ 1 i 37 uzyskało redukcję wyniku CCCS o przynajmniej 1 w wyniku terapii kroplami. Jako przykład skuteczności w publikacji

przedstawiono wyniki 10 pacjentów w wieku od 1 do 32 r.ż., którzy przyjmowali lek od 6 do 12 x dziennie przez okres od 8 do 41 miesięcy. Stwierdzono u nich znaczące obniżenie wyników CCCS, niezależnie od wieku, w którym rozpoczęto leczenie.

Jeden z ekspertów stwierdził, że wg danych z piśmiennictwa jest to najskuteczniejsza i najlepiej tolerowana metoda usuwania krystalicznych depozytów cystyny z narządu wzroku, a tym samym prowadząca do złagodzenia/ustąpienia objawów klinicznych, takich jak fotofobia, zaburzenia widzenia, skurcz powiek i zapobiegająca nieodwracalnym uszkodzeniom rogówki.

Odnalezione badania charakteryzują się pewnymi ograniczeniami, m.in. zostały przeprowadzone z udziałem niewielkiej liczby pacjentów i nie mają charakteru międzynarodowego. Należy jednak podkreślić, że ze względu na fakt, że omawiane wskazanie należy do chorób rzadkich, ograniczenia te są akceptowalne. Głównym problemem związanym z interpretacją wyników analizy skuteczności jest brak możliwości wnioskowania o istotności statystycznej niektórych wyników, wynikający ze sposobu prezentacji danych. W badaniach Gahl 2000, Tsilou 2003 i Al.-Hemidan 2017 stosowano cysteaminę przygotowaną w aptece szpitalnej.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach CHOC i OCT-1 zdarzenia niepożądane zareportowano u odpowiednio 66,7% i 87,5% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w badaniach należały: miejscowe niepożądane reakcje na lek (100% pacjentów), kłucie, pieczenie i niewyraźne widzenie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA (Assessment report z dnia 13 października 2016 r.) we wskazaniu rejestracyjnym. W dokumencie EMA znajduje się informacja, iż profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Zastrzeżenia dotyczyły jedynie systemu zamykania pojemników z lekiem składającego się ze szklanej fiolki, z oddzielnym aplikatorem z kroplomierzem. Zdaniem EMA opakowanie to nie jest optymalne z punktu widzenia mikrobiologicznego. Zareportowano również o problemach pojawiających się podczas wkraplania leku. W związku z powyższym można uznać, że relacja korzyści do ryzyka stosowania kropli Cystadrops we wnioskowanej populacji jest korzystna.

Dowody naukowe na skuteczność leku są słabej lub średniej jakości. Wskazują na zmniejszanie złogów w rogówce, ale w badaniu Al- Hemidan z 2017 r. bez poprawy widzenia.

Konkurencyjność cenowa

Obecnie nie ma innego leku o podobnym działaniu, ale cysteaminę w kroplach można przygotować w aptece.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Przyjmując, na podstawie opinii eksperta klinicznego, iż liczba pacjentów w populacji docelowej wynosi 12 osób, oszacowano, iż koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 3 miesięcy wyniesie ██████████ zł, natomiast szacunkowe koszty stosowania leku przez 1 rok u 12 pacjentów wyniosą ██████████ zł.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Brak.

Główne argumenty decyzji

Dowody naukowe słabej lub średniej jakości wskazują na skuteczność Cystadrops w zmniejszaniu złogów cystyny w rogówce w cystynozie nefropatycznej, ale nie koniecznie z poprawą jakości widzenia. Jest to jedyna skuteczna opcja terapeutyczna w tej chorobie, ale cysteamina może być przygotowana w aptece szpitalnej. Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące leczenia cystynozy: hiszpańskiego zespołu ekspertów klinicznych w zakresie cystynozy (T-CiS.bcn Group) z 2015 r. oraz europejskie wytyczne ERA-EDTA z 2014 r. Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi, stosowanie kropli zawierających cysteaminę 6-12 razy dziennie jest jedyną formą leczenia w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, brak jest alternatywnych terapii dla kropli Cystadrops. Jednocześnie, istotnym problemem jest uciążliwość podawania źle tolerowanych kropli 5-12 razy dziennie, co może upośledzać adherencję pacjentów i prowadzić do marnotrawienia bardzo drogiego leku.

Według ChPL produkt leczniczy Cystadrops zaliczony jest do kategorii dostępności „wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpz”. Leczenie tym produktem powinno być rozpoczęte pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cystynozy. Wskazuje to na konieczność utworzenia w Polsce kilku ośrodków okulistycznych zajmujących się leczeniem cystynozy. Prawdopodobnie mogą one dysponować cysteaminą przygotowywaną w ich aptece szpitalnej.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.9.2017 „Cystadrops (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczna (ICD10:E72.0)”. Data ukończenia: 24 listopada 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Orphan Europe SARL).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Orphan Europe SARL o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Orphan Europe SARL