

Opinia nr 14/2017
z dnia 1 grudnia 2017 roku
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Cystadrops (merkaptamina), krople do oczu, roztwór, 3,8 mg/ml
we wskazaniu cystynozą nefropatyczna (ICD-10: E72.0),
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cystadrops (cysteamina/merkaptamina), krople do oczu, 3,8mg/ml we wskazaniu cystynozą nefropatyczna w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji uważa, że dostępne dowody naukowe dostatecznie uzasadniają finansowanie ze środków publicznych kropli Cystadrops. W ramach analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badanie (CHOC) oraz nierandomizowane (OCT-1), porównujące leczenie kroplami Cystadrops z terapią 0,1% chlorowodorkiem cysteaminy. W obydwu badaniach stwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie gęstości kryształów cystyny w rogówce. W badaniu randomizowanym stwierdzono poprawę w zakresie fotofobii, ostrości wzroku oraz ilości nagromadzonych kryształków cystyny w rogówce, jednak w publikacji nie zawarto informacji o istotności statystycznej stwierdzonych różnic. W badaniu nierandomizowanym odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie fotofobii, ostrości wzroku w skali logMAR.

Odnalezione rekomendacje wskazują na konieczność stosowania kropli z cysteaminą w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka. Jest to związane z faktem, iż rogówka nie jest ukrwiona, zatem stosowana doustnie cysteamina nie będzie skuteczna w tym zakresie.

Ekspertki wskazują krople Cystadrops, jako jedyną dostępną w tej chwili terapię kroplami wytwarzanymi komercyjnie. Należy jednak zauważyć, że w badaniach włączonych do analizy stosowano krople wytwarzane w aptekach szpitalnych, a Rada Przejrzystości również wskazała

na taką możliwość. Z uwagi na powyższe oraz konieczność przewlekłego stosowania preparatu, w dłuższej perspektywie zasadne wydaje się rozważenie możliwości uruchomienia wytwarzania kropli do oczu zawierających cysteaminę/merkaptaminę w polskich aptekach szpitalnych, spełniających standardy jakościowe dla wytwarzania preparatów podawanych do oczu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystadrops (merkaptamina), krople do oczu, 3,8 mg/ml, we wskazaniu cystynoza nefropatyczna w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Cystynoza to rzadkie schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie. Występuje ono z częstością ok. 1:200 tys. urodzeń. Chorobowość szacuje się na 0,5/100 tys. Najczęstszą formą cystynozy jest cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0) wczesnodziecięca, dotycząca 95% populacji chorych. Zgodnie z danymi otrzymanymi od eksperta klinicznego liczba chorych z cystynozą nefropatyczną w Polsce, zgodnie z danymi z rejestru Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej POLTUBE, wynosi 12 osób.

Choroba prowadzi do odkładania kryształów cystyny w różnych narządach i tym samym upośledza ich funkcję. Wzrost gęstości kryształków cystyny w oczach wzrasta wraz z wiekiem, prowadząc do światłowstrętu, kurczy powiek, keratopatii i nawracających nadżerek rogówki. U starszych pacjentów mogą wystąpić włókniste keratopatie, keratopatie taśmowe i obwodowe neowaskularyzacje rogówki. Rzadziej zgłaszanymi nieprawidłowościami są: jaskra, retinopatia barwnikowa, zwyrodnienie siatkówki.

Alternatywne technologie medyczne

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii, które można stosować we wnioskowanym wskazaniu. Na rynku polskim nie ma obecnie innych refundowanych i nier refundowanych produktów leczniczych zawierających cysteaminę stosowaną w kroplach. Nie zidentyfikowano również leków generycznych we wnioskowanym wskazaniu. Stąd należy uznać, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii jest brak leczenia, co jest zgodne z opiniami ekspertów.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Merkaptamina (cysteamina) ogranicza gromadzenie się kryształków cystyny w rogówce, działając jako środek eliminujący cystyny poprzez przemianę cystynę w cysteinę i mieszany dwusiarczek cysteiny i cysteaminy.

Cystadrops jest zarejestrowany w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą.

Analizowany lek jest zarejestrowany w szerszym wskazaniu niż wnioskowane, ponieważ wniosek dotyczy jedynie pacjentów z cystynozą nefropatyczną, nie wskazano wprost odniesienia do cystynozy ocznej.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do przeglądu systematycznego włączono dwa badania, w których interwencję stanowił produkt leczniczy Cystadrops:

- CHOC – badanie RCT (randomised controlled trial)
 - Dawkowanie: 1 kropla 4 razy dziennie do każdego oka
 - Komparator: 0,1% chlorowoderek cysteaminy
 - Okres obserwacji: 90 dni
 - Liczba pacjentów: 32
- OCT-1 – otwarte, nierandomizowane CT (clinical trial)
 - Dawkowanie: 1 kropla 3-5 razy dziennie
 - Komparator: 0,1% chlorowoderek cysteaminy
 - Okres obserwacji: 60 miesięcy
 - Liczba pacjentów: 8 (obydwoje oczu)

Włączono również 2 badania, w których badano krople zawierające cysteaminę w postaci 0,55% roztworu, jednak mające skład nieznacznie różniący się od produktu Cystadrops:

- Tsilou 2003 – 2 badania RCT (jedno dotyczące skuteczności i jedno bezpieczeństwa)
 - Interwencja: formuła 0,55% roztwór chlorków cysteaminy, 1,85% fosforan jednosodowy, 0,10% EDTA disodu i 0,01% chlorku benzalkoniowego
 - Komparator: formuła 0,55% roztworu chlorków cysteaminy i 0,01% chlorku benzalkoniowego
 - Okres obserwacji: 1 rok
 - Liczba pacjentów: 20 w analizie bezpieczeństwa oraz 16 w analizie skuteczności
- Al-Hemidan 2017 – badanie 1 ramienne
 - Interwencja: 0,55% cysteaminy
 - Okres obserwacji: 4,1 lat (od 2 do 8)
 - Liczba pacjentów: 33

Dodatkowo, do analizy skuteczności praktycznej włączono badanie obserwacyjne Gahl 2000:

- Interwencja: krople cysteaminy początkowo o stężeniu 0,11% a następnie, od 1990 roku o stężeniu 0,55%.
- Liczba pacjentów: 177 pacjentów z cystynozą nefropatyczną i oczną (7 pacjentów z cystynozą oczną) pomiędzy 1976 a 2000 rokiem.

Skuteczność

W obu badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniano m.in.:

- Fotofobię (została uznana przez EMA, jako kluczowy punkt końcowy w przypadku cystynozy objawiającej się zmianami w rogówce);
- Ostrość wzorku;
- Wrażliwość na kontrast;

- Ilość nagromadzonych kryształków cystyny w rogówce;
- Gęstość kryształów cystyny w rogówce.

W badaniu OCT-1 odnotowano istotną statystycznie poprawę w obiektywnej ocenie fotofobii w przypadku stosowania kropli Cystadrops przez 60 miesięcy. W badaniu CHOC również wystąpiła poprawa w zakresie fotofobii, jednak nie ma podstaw do wnioskowania o istotności statystycznej tego wyniku. Podobnie, w badaniu OCT-1 doszło do istotnej statystycznie poprawy ostrości wzroku w skali logMAR, zaś w badaniu CHOC wystąpiła poprawa, której ocena statystyczna nie jest możliwa. W przypadku obydwu badań, uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – gęstości kryształów cystyny w rogówce. W badaniach oceniano również zmianę ilości nagromadzonych kryształków cystyny w rogówce (CCCS). W obydwu badaniach uzyskano poprawę parametru CCCS. Jedynie w przypadku badania OCT-1 istniała możliwość stwierdzenia braku istotności statystycznej zmiany powyższego parametru.

Skuteczność praktyczna

Wyniki analizy skuteczności praktycznej, przeprowadzonej na próbie 10 pacjentów spośród 170 obserwowanych, potwierdzają 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.

Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa włączono badania CHOC, OCT-1 oraz dodatkowo Tsilou 2003. W badaniach CHOC i OCT-1 zareportowano zdarzenia niepożądane u odpowiednio: 66,7% i 87,5% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: niepożądane reakcje na lek (100% pacjentów), kłucie, pieczenie i niewyraźne widzenie. W zakresie raportowania poważnych zdarzeń niepożądanych zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy badaniami. W badaniu CHOC nie zostały one zgłoszone u żadnego pacjenta, natomiast w badaniu OCT-1 zareportowano je u 75% pacjentów. Różnica ta może wynikać z różnych okresów obserwacji – 90 dni vs 60 miesięcy. W badaniu OCT-1 zaobserwowano istotny statystycznie wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów stosujących produkt Cystadrops po 48 miesiącach terapii. W badaniu CHOC nie zaobserwowano istotnych statystycznieróżnic w tym zakresie.

W badaniu dodatkowym Tsilou 2003 do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zaczerwienienie i dyskomfort.

Dodatkowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) wskazano działania niepożądane podczas stosowania produktu leczniczego Cystadrops:

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
 - Bardzo często: Dyskomfort w miejscu zakraplania (głównie lepkość oczu i lepkość rzęs);
 - Często: ból w miejscu zakraplania.
- Zaburzenia oka
 - Bardzo często: Ból oka, niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększone łzawienie, wydzielina w oku;
 - Często: Nietypowe odczucia wewnątrz oka, suchość oka, uczucie ciała obcego w oku, obrzęk powiek, podrażnienie powiek, zaburzenia widzenia, jęczmień.

Zgodnie z ChPL nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cystadrops u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Produkt leczniczy Cystadrops nie podlega obowiązkowi dodatkowego monitorowania.

W dokumencie EMA EPAR 2016 przedstawiono wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa produktu Cystadrops na podstawie dwóch programów *compassionate use* prowadzonych we Francji (programy NPU, okres od 24.09.2013 r. do 15.03.2015 r., liczba włączonych pacjentów 359) oraz spontanicznego

zgłaszania zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów objętych programami *compassionate use* w innych krajach europejskich, Azji Środkowej, Brazylii, Indii i Rosji. Żadne ze zdarzeń nie stanowiło zdarzenia ciężkiego i były przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem. W ramach programów nie zaraportowano zdarzeń niepożądanych innych niż w badaniach klinicznych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Cystadrops (merkaptamina/cysteamina) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania cystynoza nefropatyczna (ICD10: E 72.0).

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. Zaraportowano również o problemach pojawiających się podczas wkraplania leku.

W związku z powyższym oraz faktem, iż cystynoza nefropatyczna jest najczęstszą formą cystynozy, można uznać, że relacja korzyści do ryzyka stosowania kropli Cystadrops we wnioskowanej populacji jest korzystna.

Ograniczenia

Na niepewność związaną z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej mają wpływ:

- Badania wzięte pod uwagę w analizie skuteczności klinicznej i praktycznej zostały przeprowadzone z udziałem niewielkiej liczby pacjentów. Należy jednak podkreślić, że ze względu na fakt, że omawiane wskazanie należy do chorób rzadkich, ograniczenia te są akceptowalne;
- Badania nie miały charakteru międzynarodowego, jednak w ocenie EMA (EPAR 2016), ze względu na homogeniczność genetyczną i fenotypową schorzenia w obrębie Europy, uzyskane wyniki można uznać za reprezentatywne;
- Brak możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnic dla niektórych wyników;
- W badaniach Al-Hamiden 2017, Gahl 2000, Tsilou 2003 stosowane były krople do oczu w tym samym stężeniu, które dostępne jest w kroplach Cystadrops, niemniej były to preparaty przygotowane w aptekach szpitalnych lub przygotowane przez innego producenta;
- W badaniach głównych i dodatkowych fotofobia oceniana jest w różnych skalach, co ogranicza możliwość porównania wyników;
- Badania główne dla produktu Cystadrops zostały przeprowadzone w schemacie *open-label*, co może wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników. Jak wskazano w dokumencie EPAR 2016, w badaniu CHOC ocena pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności była przeprowadzona przez zaślepieniego badacza, jednak wybór ocenianego materiału (zdjęcia rogówki) był dokonywany przez badaczy niez zaślepionych;
- Efektywność praktyczna została oparta na badaniu Gahl 2000, w którym obserwacji poddano 170 pacjentów z cystynoza nefropatyczną. Analiza zebranych wyników została przedstawiona jedynie dla 10 pacjentów, których wybór nie został uzasadniony, co ogranicza wiarygodność uzyskanych rezultatów.

Efektywność technologii alternatywnych

Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące leczenia cystynozy (hiszpańską Zespołu ekspertów klinicznych w zakresie cystynozy (T-CiS.bcn Group) z 2015 r. oraz europejskie wytyczne ERA-EDTA

z 2014 r.) zgodnie z którymi, krople zawierające cysteaminę są jedyną formą leczenia w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka.

Opinie ekspertów również wskazują na brak alternatywnych terapii w postaci kropli wytwarzanych komercyjnie dla kropli Cystadrops.

Ocena konkurencyjności cenowej

W procesie analitycznym nie zidentyfikowano alternatywnych technologii, które można stosować we wnioskowanym wskazaniu. Na rynku polskim nie ma obecnie innych refundowanych lub nier refundowanych produktów leczniczych zawierających cysteaminę stosowaną w kroplach. Nie zidentyfikowano również leków generycznych we wnioskowanym wskazaniu. Stwierdzono również, że substancja czynna merkaptamina nie znajduje się na liście surowców farmaceutycznych dopuszczonych do obrotu. W związku z powyższym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest brak leczenia.

Dane dotyczące kosztów leczenia preparatem Cystadrops we wniosku otrzymanym z Ministerstwa Zdrowia wskazują, że 3 miesięczna terapia dla jednego pacjenta wynosiłaby [REDACTED].

Należy jednak zaznaczyć, że objawy oczne cystynozy nefropatycznej mają charakter przewlekły, więc terapia kroplami powinna być stosowana długotrwale.

W związku z powyższym oszacowano koszt terapii w horyzoncie rocznym, który wynosi [REDACTED].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z danymi otrzymanymi od eksperta w rejestrze „Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej POLTUBE – wrodzonych tubulopatii” obecnie w rejestrze widnieje łącznie 12 pacjentów w Polsce, w tym 4 dzieci.

Koszt 3 miesięcznej terapii dla 12 pacjentów, wynosiłby [REDACTED].

Roczne koszty terapii dla tej populacji wyniosłyby natomiast [REDACTED].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku analizy odnaleziono następujące rekomendacje:

- hiszpańskiego Zespołu ekspertów klinicznych w zakresie cystynozy (T-CiS.bcn Group) 2015;
- The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) 2014.

Wskazują one na konieczność terapii kroplami zawierającymi cysteaminę w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce. Związane jest to z brakiem ukrwienia rogówki, co uniemożliwia powyższego schorzenia lekami doustnymi. Rekomendacja odnosi się do kropli zawierających 0,55% roztworu cysteaminy, podawanych z częstotliwością 1 kropla do jednego oka 10-12 razy dziennie (T-CiS.bcn Group) lub 6-10 razy dziennie (ERA-EDTA). Należy jednak zaznaczyć, że większość pacjentów stosuje krople z częstotliwością 4-6 razy dziennie, ponieważ ze względu na niskie pH roztworu powodują pieczenie oka.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5228.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystadrops (merkaptamina), krople do oczu, roztwór, 3,8mg/ml, we wskazaniu cystynoza nefropatyczna (ICD10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości 389/2017 z dnia 28 listopada 2017 w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystadrops (merkaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD10: E72.0) oraz raportu OT.422.9.2017 dotyczącego Cystadrops (merkaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD10:E72.0) opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.